FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N° 360

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre VERON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Janvier 1938, à Issy-les-Moulineaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et de ses lésions associées

*

Etude anatomo-clinique de cinq cas et revue de la littérature

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre VERON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Janvier 1938, à Issy-les-Moulineaux (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et de ses lésions associées

*

Etude anatomo-clinique de cinq cas et revue de la littérature

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.) Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.) Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.) Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique	Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) ..	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) ..	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ..	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis).	Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne)	Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ...	Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— néphrologique (Necker)	Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) .	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) .	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière)	Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) .	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— urologique (Necker) ..	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) .	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses ...	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).	
Néphrologie	Richet (G.)
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique ..	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROSOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

FÉLIX VERON

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

A Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Professeur de Clinique des maladies nerveuses
(Hôpital de la Salpêtrière)

A Monsieur le Professeur Agrégé R. ESCOUROLLE

A MES MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur J. LEBEAU

Monsieur le Professeur J. B. BOUVIER

Monsieur le Professeur C. LAROCHE

Monsieur le Professeur A. BUGE

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur F.LHERMITTE

A Messieurs les Professeurs Agrégés

D. LAPLANE - J. CAMBIER - J.-C. GAUTIER

INTRODUCTION

Le terme d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (A.O.P.C.) a été créé par DÉJERINE et André THOMAS, en 1900. Auparavant MENZEL, en 1891, avait décrit de façon précise des lésions de ce système dans une affection familiale.

La publication de MENZEL concerne une famille étudiée sur trois générations. L'observation anatomo-clinique est celle d'un membre de la deuxième génération dont un frère et une sœur étaient également atteints. Les premiers signes avaient débuté vers vingt-huit ans ; c'étaient des troubles de la marche, des gestes maladroits et une dysarthrie. Les réflexes rotuliens étaient exagérés. La stéréognosie était épargnée. Lors d'un nouvel examen, un mois avant le décès, à l'âge de quarante-six ans, les rotuliens étaient toujours présents mais non exagérés et la sensibilité à tous ses modes restait intacte.

Un examen neuro-pathologique très complet mit en évidence une dégénérescence des faisceaux pyramidaux, spino-cérébelleux directs, de la colonne de Clarke et des cordons postérieurs ; une atteinte modérée des noyaux de Goll et Burdach, du XII, du VII et du V ; une atrophie marquée des olives bulbaires et des noyaux du pont ; une démyélinisation de l'album cérébelleux avec une raréfaction modérée des grains et importante des cellules de Purkinje touchant moins le vermis, le flocculus, l'uvula et l'amygdale.

Ce mémoire représente la plus complète des premières descriptions de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, ce qui ne résume pas son intérêt puisque le bilan anatomique comporte, en même temps qu'une description originale, son association avec des lésions médullaires du type de la maladie de Friedreich.

DÉJERINE et André THOMAS rapportèrent deux cas, dont un anatomo-clinique, d'une affection dégénérative affectant le tronc cérébral et le cervelet, survenant dans le cours de la cinquième décade de la vie, sans contexte familial. Ils débutèrent par une fatigue et une instabilité de la marche, les mains devinrent maladroites et la parole s'altéra. Ces troubles allèrent en s'aggravant d'un seul tenant. Ana-

tomiquement, il existait une atteinte de la corticalité cérébelleuse, prédominant sur la couche des cellules de Purkinje, plus importante au niveau de l'hémisphère, spécialement à la face supérieure de celui-ci, qu'à celui du vermis, respectant l'amygdale et le flocculus ; le noyau dentelé était pratiquement normal ; la seule anomalie au niveau de la moelle était une très petite zone de pâleur myélinique qu'on peut supposer, d'après la topographie décrite, correspondre au faisceau olivo-spinal ; au niveau du bulbe, l'atrophie des olives, principales et accessoires, était considérable, de même des noyaux arqués ; les noyaux du pont avaient disparu et les pédoncules cérébelleux moyens étaient très sévèrement atrophiés.

Des cas analogues avaient été décrits par Pierret (1872), Royet et Collet (1893), Arndt (1894) et Menzel, mais les auteurs distinguent leurs cas par l'absence de lésion médullaire associée. Ils écrivent en conclusion : « Il existe une affection cérébelleuse caractérisée anatomiquement par l'atrophie de l'écorce, des olives bulbaires et de la substance grise du pont, par la dégénérescence totale du pédoncule cérébelleux moyen et par la dégénérescence partielle du corps restiforme, par l'intégrité des noyaux gris centraux. C'est une atteinte primitive dégénérative, systématique, ni scléreuse, ni inflammatoire. Cliniquement, elle est moins bien caractérisée, elle se manifeste par le syndrome cérébelleux commun à toutes les atrophies cérébelleuses. Elle n'est ni héréditaire, ni familiale, ni congénitale, elle survient à un âge avancé. Son étiologie est obscure. Elle rentre dans le cadre des atteintes cellulaires primitives. Nous la désignons sous le nom d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. »

Depuis, d'assez nombreuses observations ont rapporté des lésions du même type. Très fréquemment l'atteinte du système olivo-ponto-cérébelleux n'était pas isolée. Dès 1933, Scherer insista sur les lésions du locus niger, leur attribuant la symptomatologie parkinsonienne que lui-même, après d'autres observateurs, avait notée. Greenfield, dans sa monographie de 1954 sur les dégénérescences spino-cérébelleuses, groupe sous le nom d'hérédo-ataxie cérébelleuse un type A (Menzel) et un type B (Holmes), ce dernier représentant les cas familiaux de dégénérescence cérébello-olivaire ; il conserve le terme d'A.O.P.C. pour l'affection décrite par Déjerine et Thomas dont il traite dans un chapitre séparé.

Les difficultés nosologiques, la possibilité pour diverses lésions de se traduire par le même désordre clinique, font qu'il est indispensable de se limiter aux cas anatomo-cliniques. Cette restriction nécessaire fait apparaître l'A.O.P.C. plus rare encore qu'elle n'est.

Nous avons revu les cas :

Familiaux

De Menzel ..... [1]
Fickler ..... [2]
Winkler ..... [3]
Keiller, Hassin, Harris
cas I, II, III ..... [4, 5, 6]
Mathieu et Bertrand ..... [7]
Waggoner ..... [8]
Gallemaerts et Ley ..... [9]
Aring ..... [10]
Titeca et van Bogaert ..... [11]
Rosenhagen
cas V, VII, VIII .... [12, 13, 14,
IX ..... 15]
Schut et Haymaker
cas V.5, IV.6, IV.9 .. [16, 17, 18,
IV.26, IV.27, ... 19, 20,
IV.31, IV.32 ..... 21, 22,
IV.48 ..... 23]
Adams
cas IV ..... [24]
Carter
cas II, III ..... [25, 26]
Chandler ..... [27]
Carpenter ..... [28]
Woodworth
cas I, II ..... [29, 30]
Gerstenbrand ..... [31]
Sigwald, cas I ..... [32]

Sporadiques

De Déjerine et Thomas ..... [33]
Guillain ..... [34]
Guillain et Ley ..... [35]
Noica ..... [36]
Messing ..... [37]
Scherer
cas 7.529, 1.879 ..... [38, 39
2.782, 8/30 ..... 40, 41]
Rosenhagen
cas I, II, III, IV .. 42, 43, 44, 45,
non numéroté, VI 46, 47,
X ..... 48]
Critchley et Greenfield
cas I, II ..... [49, 50]
Popp et Gruner ..... [51]
Geary ..... [52]
Adams
cas II, III ..... [53, 54]
Esser ..... [55]

... et nous rapportons 5 cas : I, II, III, IV, V [56, 57, 58, 59, 60], provenant de la Clinique des Maladies du Système Nerveux (Professeur Castaigne). La diffusion des lésions est le point auquel on s'est particulièrement attaché.

OBSERVATIONS

• CAS I [56] : Sa... André

Histoire clinique :

Les premiers troubles apparaissent de façon insidieuse vers l'âge de soixante-quatre ans, en 1961, chez un homme, artiste peintre et chef d'orchestre, sans antécédent particulier. Il s'agit de difficultés à la marche qui devient instable et ébrieuse. Ce trouble s'aggrave progressivement et, à soixante-six ans, le malade ne se déplace guère plus que chez lui, en s'aidant d'une chaise. A la même époque, il constate une maladresse de ses mains, le gênant pour peindre ou écrire, et un changement de sa voix qui devient lente et monotone. Peu de temps avant son hospitalisation, surviennent des mouvements involontaires du membre supérieur gauche qui vont en s'aggravant. Le patient est hospitalisé à soixante-sept ans, fin 1964. Le facies est un peu figé. La station debout n'est possible qu'avec un soutien bilatéral. On note une discrète danse des tendons des jambiers antérieurs, une tendance à la chute en arrière, des réflexes de posture augmentés et mal adaptés. La marche avec l'appui de deux aides est très incoordonnée, le polygone de sustentation est élargi. Il existe une hypotonie symétrique. La force musculaire et la sensibilité sont normales. Les réflexes ostéo-tendineux sont tous présents, les réflexes péri-buccaux sont vifs, le naso-palpébral est normal, les cutanés plantaires sont en flexion. Les épreuves de coordination mettent en évidence une hypermétrie considérable aux membres inférieurs, moins importante aux membres supérieurs, sauf à gauche où elle est particulièrement nette et s'accompagne d'une adiado-cocinésie et d'une manœuvre de Stewart-Holmes plus franchement positive. La voix est lente, monotone, mais aussi scandée. L'écriture est quasi impossible. Le membre supérieur gauche est le siège de mouvements anormaux. Il s'agit d'un tremblement affectant surtout le poignet et les premières phalanges, avec des mouvements de flexion-extension et d'abduction-adduction du pouce, à peu près régulier, à une fréquence de 3 à 5/s. Il existe au repos, augmenté à l'émotion, lors de la prise d'une attitude et lors du mouvement volontaire. La tête tremble de façon synchrone mais seulement en décubitus dorsal et non en position assise. Enfin on note un nystagmus dans le regard latéral gauche. Il n'existe pas de détérioration importante mais un certain désintérêt et quelques troubles mnésiques portant sur les faits récents. L'examen somatique est négatif. L'électromyogramme ne détecte d'autre anomalie que le tremblement. Les E.E.G. sont dans les limites de la normale. L'étude du L.C.R. montre une discrète hyperalbuminorachie (0,58 au Lowry). L'encéphalographie gazeuse objective un élargissement net des sillons

des convexités cérébrale et cérébelleuse et de la grande citerne basale, plus modéré de la citerne pré-pontique, un quatrième ventricule dilaté. Par la suite, le syndrome cérébelleux est symétrique. L'indifférence du malade devient de plus en plus importante. Le tremblement qui avait disparu, réapparaît, toujours au membre supérieur gauche. Un an après l'hospitalisation, on note un signe de Babinski gauche ; le tremblement, toujours localisé à gauche, s'accompagne de brusques secousses myocloniques déclenchées par le mouvement volontaire et inconstamment par les stimulations extéro et proprioceptives ; quelques mouvements anormaux sont également constatés au niveau du pied et des orteils gauches. Le malade est décédé en février 1966, à soixante-neuf ans, après un épisode de dyspnée d'apparition brutale avec élévation thermique à 40°.

Résumé clinique :

Apparition chez un homme de soixante-quatre ans de troubles de la marche, puis d'une maladresse des mains et d'une dysarthrie. Les troubles de l'équilibre s'aggravent progressivement et trois ans après le début réalisent une grande ataxie statique. Celle-ci s'accompagne d'un syndrome cérébelleux cinétique, d'un tremblement d'allure parkinsonienne du membre supérieur gauche et d'un nystagmus. Constatation ultérieure de signes pyramidaux et, en association au tremblement, de secousses cloniques du membre supérieur gauche. Décès après cinq ans d'évolution. Pas de contexte familial.

Anatomie pathologique macroscopique :

Vérification huit heures après la mort. Légère congestion passive de la base pulmonaire gauche. Poumon gauche : 370 g. Poumon droit : 360 g. Cœur : 320 g. Cicatrice d'infarctus. Vaisseaux du cou perméables à l'eau. Prostate adénomateuse et vessie distendue. Cerveau : 1.450 g.

Anatomie pathologique microscopique :

(Inclusions en celloïdine et congélation ; colorations de Loyez, Nissl, hématéine-éosine, Bielschowski, Hortega-lithiné.)

— *Moelle* (C6, D2, D9, L1) ; pas de démyélinisation cordonnale ; lésions modérées de chromatolyse dans la corne antérieure de la moelle lombaire ; colonne de Clarke normale.

— *Bulbe* (deux niveaux) : démyélinisation du corps restiforme plus marquée en périphérie ; atrophie massive des olives prédominant à droite où presque tous les neurones ont disparu, avec une prolifération astrocytaire et microgliale intense. Les noyaux arqués sont réduits à quelques neurones clairsemés. Démyélinisation considérable du hile des olives, de l'amiculum et du système des fibres arquées ventrales externes et internes. Les noyaux de la réticulée, dorsal du X, du faisceau solitaire, vestibulaire médian et spinal, cochléaire dorsal, cunéen externe, du V, ambigu sont normaux, de même que le faisceau central de la calotte.

— *Protubérance* (un niveau) : démyélinisation massive des pédoncules cérébelleux moyens, contrastant avec la coloration normale des supérieurs ; raréfaction massive des noyaux du pont avec gliose ; quelques rares aspects de chromatolyse au niveau du locus cœruleus droit et, de façon plus nette, débris pigmentaires dont certains sont repris par des éléments macrophagiques ; noyaux de la réticulée normaux ; légère démyélinisation des fibres cortico-pontiques, surtout d'un côté.

— *Pédoncule* (un niveau) : pas de raréfaction cellulaire dans les locus niger, mais là encore quelques débris pigmentaires libres et, ici et là, de petits îlots de gliose renfermant des éléments en bâtonnet ; noyaux du III normaux, bandelette longitudinale postérieure de même.

— *Cervelet :* raréfaction considérable des cellules de Purkinje avec prolifération de la glie de Bergmann ; nombreuses formations en panier vides ; la couche des grains est clairsemée en quelques endroits irrégulièrement répartis, surtout à la convexité de certaines lamelles cérébelleuses, de toute façon ses altérations sont bien loin d'égaler celles, intenses, de la couche des cellules de Purkinje ; gliose modérée de la moléculaire ; démyélinisation sévère de l'album, un peu plus marquée d'un côté ; dans l'ensemble, les lésions de la corticalité cérébelleuse sont un peu plus nettes sur la face supérieure que sur la face inférieure des hémisphères, sans différence significative entre ceux-ci et le vermis, avec un respect relatif du nodule et de l'amygdale ; le manteau des noyaux dentelés est démyélinisé, mais les noyaux eux-mêmes sont respectés et l'on n'y observe qu'une surcharge particulièrement importante en lipo-pigments.

— *Noyaux gris :* raréfaction cellulaire portant sur les petites cellules des putamen, prédominant dans leurs parties inférieures, avec une gliose astrocytaire ; le pallidum, le caudé, le corps de Luys, le thalamus sont normaux.

— *Cortex* temporal et du lobule para-central normal ; pas de plaques séniles dans la corne d'Ammon. Pas d'anomalies des vaisseaux cérébraux.

Résumé histologique :

A.O.P.C. d'une sévérité extrême, avec en particulier des lésions massives de la corticalité cérébelleuse, s'accompagnant de lésions discrètes des locus niger et cœruleus et d'une raréfaction cellulaire putaminale, ainsi que de lésions modérées des cornes antérieures de la moelle lombaire.

• **CAS II** [57] : U... Ida

Histoire clinique :

Le début des troubles remonte à 1957. La malade, employée de bureau, alors âgée de cinquante-trois ans, constate des troubles de l'équilibre : sensation d'ébriété, instabilité, d'abord transitoires, puis permanents. En 1962, l'examen note un tremblement de type parkinsonien de l'hémicorps droit, plus marqué au membre inférieur. Peu de temps après, on note des troubles de la voix : dysphonie progressive après quelques minutes de parole allant jusqu'à une aphonie réversible au repos, puis une déformation importante de l'écriture. Début 1963, on relève en même temps que l'apparition de petits mouvements involontaires péri-buccaux, relativement rythmés, une démarche franchement ataxique et l'on se demande si le tremblement n'a pas une composante cérébelleuse. Dès lors, le diagnostic d'A.O.P.C. est évoqué. En 1964, on note que les troubles de la marche se sont aggravés : elle est titubante ; il s'y associe un syndrome cérébelleux statique et cinétique, puis une tendance à la rétropulsion. La patiente est hospitalisée en 1965. L'examen note alors une force musculaire et une sensibilité normales ; une hypertonie de type extra-pyramidale à droite ; une discrète dysmétrie à l'épreuve doigt-

lobule de l'oreille, une légère hypermétrie au talon-genou à gauche, une adiadococinésie surtout droite ; un tremblement du membre inférieur droit ; la marche n'est possible qu'avec appui ; à la station debout : tendance à la rétropulsion, exagération des réflexes de posture, nécessité de l'élargissement du polygone de sustentation ; les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, les rotuliens polycinétiques ; il n'y a pas de signe de Babinski ; les paires crâniennes sont normales, pas de nystagmus ; enfin la voix est un peu scandée et l'écriture déformée sans micrographie. L'E.E.G., le L.C.R., l'examen ophtalmologique, la N.G.F.S., la V.S., le B.W. ne montrent rien d'anormal. L'encéphalographie gazeuse révèle une atrophie cérébrale et cérébelleuse. La patiente est réexaminée en 1965 : les troubles de la statique et de la marche se sont aggravés. La station debout est impossible, la rétropulsion est très importante. Il n'y a pas de détérioration psychique patente. Après deux mois de déclin de l'état général, la malade est morte le 21 janvier 1966 dans un tableau d'infection pulmonaire, urinaire et cutanée.

Résumé clinique :

Apparition de troubles de la marche chez une femme de cinquante-trois ans. Ceux-ci vont s'aggraver de façon très lente et progressive. A cinquante-huit ans, apparition d'une symptomatologie parkinsonienne. Puis se précise un syndrome cérébelleux surtout statique. Les troubles de la statique finissent par confiner la patiente au lit. Elle décède après neuf ans d'évolution. L'enquête familiale est négative.

Anatomie pathologique macroscopique :

Vérification six heures après la mort. Vaisseaux cervico-crâniens perméables à l'eau, la vertébrale gauche naît directement de l'aorte. Foyer congestif de la base pulmonaire droite. Poumon droit : 330 g, gauche : 200 g. Cœur (210 g) : orifices et cavités normales. Aorte souple sans athérome. Œsophage, larynx, thyroïde, foie (1.020 g), pancréas, estomac, intestins, normaux. De même que les reins droit (100 g), gauche (120 g), l'utérus, les ovaires et la vessie. Le cerveau (1.080 g) est d'aspect normal. Cervelet et pont sont de petite taille.

Anatomie pathologique microscopique :

(Colorations de Loyez, hématéine-éosine, Nissl, Holzer, Hortega-lithiné, Bielschowski.)

— *Moelle* (C7, D2, D6, D8, D12, L1) : lésions modérées des cornes antérieures à tous les niveaux, discrète raréfaction neuronale, images de chromatolyse au niveau des renflements ; appauvrissement notable en neurones dans la colonne de Clarke.

— *Bulbe* (trois niveaux) : démyélinisation importante de l'amiculum et du hile des olives, ainsi que des fibres arquées superficielles ventrales ; raréfaction neuronale importante des deux olives, symétrique, sans prédominance nette d'une lame à l'autre, n'épargnant que relativement les olives accessoires, avec gliose astrocytaire et prolifération microgliale ; par ailleurs, les autres structures sont respectées, en particulier le corps restiforme et les noyaux des nerfs crâniens, sauf quelques aspects de neurones rétractés, hyperchromatiques et très éosinophiles sur l'hématéine-éosine, correspondant vraisemblablement à des phénomènes agoniques, et quelques rares images de chromatolyse dans le noyau latéral du VIII.

— *Protubérance* (deux niveaux) : démyélinisation sévère des fibres ponto-cérébelleuses ; raréfaction neuronale des noyaux du pont, irrégulièrement répartie, prédominant sur la ligne médiane, très modérée en périphérie où, par endroits, la densité cellulaire peut être considérée comme normale ; prolifération astrocytaire et microgliale. Le locus cœruleus est normal, de même que les autres structures nucléaires de la région.

— *Pédoncule* (deux niveaux) : atteinte considérable des deux locus niger avec raréfaction cellulaire, pigment épars et une microglie en bâtonnets abondante ; au niveau inférieur, atteinte nette du locus cœruleus avec des aspects de chromatolyse et de pigment libre parfois repris par des éléments macrophagiques.

— *Cervelet :* démyélinisation de l'album ; raréfaction des cellules de Purkinje notable sans distribution particulière ; très discrète raréfaction des grains à la convexité de certaines lamelles ; discrète et irrégulière prolifération de la glie de Bergmann ; noyau dentelé normal mais démyélinisation de la partie la plus périphérique de son manteau ; noyaux emboliforme, globuleux, fastigial normaux ; respect relatif du réseau des fibres transversales mais celui des fibres parallèles a disparu ; enfin quelques aspects en torpille des axones purkinjiens et des formations en panier vides.

— *Noyaux gris :* raréfaction des petites cellules dans le putamen avec gliose astrocytaire et microgliale ; noyau caudé peu différent de la normale ; pallidum, corps de Luys, thalamus, noyau rouge normaux. Cortex cérébral normal.

Résumé histologique :

A.O.P.C. associée à des lésions nigériennes et putaminales d'une part, à une atteinte modérée des cornes antérieures et des colonnes de Clarke dans la moelle d'autre part.

• **CAS III** [58] : Se... Maurice

Histoire clinique :

Les premiers troubles semblent remonter au début de 1950 ; le malade avait alors cinquante-six ans. Il est gêné dans son travail d'horloger par une maladresse de la main droite ; il éprouve des difficultés pour écrire ; presque en même temps, il signale l'apparition d'un tremblement intermittent de la main droite. Examiné pour la première fois en septembre 1950, on constate un tremblement de type parkinsonien au niveau de la main droite, une hypertonie plastique du membre supérieur droit dont le balancement à la marche a disparu. Par ailleurs, l'examen clinique est normal, de même que le L.C.R. Le diagnostic retenu est celui de maladie de Parkinson débutante. Lors d'une nouvelle consultation en mars 1951, on note l'accentuation du tremblement, l'extension de l'hypertonie au membre inférieur ; le faciès est figé, le clignement rare ; le tableau est donc celui d'un hémi-Parkinson droit. De nouveaux symptômes justifient une seconde hospitalisation en février 1953 ; le tableau s'est en effet modifié : une symptomatologie cérébelleuse est apparue ; le polygone de sustentation est élargi et l'équilibre n'est maintenu qu'au prix d'oscillations incessantes ; on retrouve un tremblement intentionnel aux quatre membres ; l'écriture est devenue illisible ; la parole est scandée,

explosive ; les réflexes rotuliens sont pendulaires. L'association de signes parkinsoniens et cérébelleux fait évoquer le diagnostic d'A.O.P.C. ; l'enquête familiale est négative. L'aggravation est lente et progressive : la marche devient impossible sans aide, l'intensité du tremblement intentionnel entrave les gestes de la vie courante. La symptomatologie extra-pyramidale persiste avec un tremblement de repos à droite et une exagération des réflexes de posture ; on note l'apparition de troubles de la déglutition avec, à l'examen, un voile se contractant mal ; il existe d'autre part un nystagmus horizontal dans le regard vers la gauche ; il n'y a pas de détérioration mentale notable ; plusieurs E.E.G. sont normaux. Le malade décède en mars 1955 dans le service de chirurgie où il a été transporté pour un syndrome d'ischémie aiguë du membre inférieur droit, après une évolution des troubles neurologiques de cinq ans.

Résumé clinique :

Evolution chez un homme de cinquante-six ans, sans antécédents familiaux, d'un hémi-syndrome parkinsonien auquel est venu s'associer trois ans après un syndrome cérébelleux statique et cinétique des quatre membres. Celui-ci s'aggrave progressivement. Apparition tardive d'un nystagmus et de troubles de la déglutition.

Anatomie pathologique macroscopique :

Vérification vingt-quatre heures après la mort. Poumons normaux ; cœur normal ; estomac, foie et rate normaux ; pancréas volumineux, dur, hyperhémié (prélèvements) ; rein droit volumineux, normal à la coupe ; « rein gauche atrophique avec abcès au pôle supérieur (?) (prélèvements) ». Surrénales volumineuses (prélevées). Prostate normale.

Anatomie pathologique microscopique :

(Colorations de Loyez, Nissl, hématéine-éosine, Bielschowski et Hortega.)

— *Moelle* (quatre niveaux : C7, dorsal haut, dorsal bas, L1) : pas de démyélinisation cordonnale, cornes antérieures et colonnes de Clarke normales.

— *Bulbe* (deux niveaux) : atteinte olivaire massive à droite et plus encore à gauche où il ne reste pas un seul neurone ; la silhouette de l'olive gauche ne se reconnaît sur les colorations de Nissl que grâce au maximum à ce niveau de la réaction gliale, très intense, à la fois astrocytaire et microgliale ; démyélinisation massive du hile et du manteau des olives, ainsi que des fibres olivo-cérébelleuses et de la partie périphérique des corps restiformes ; raréfaction neuronale très importante des noyaux arqués avec démyélinisation du système des fibres arcuato-cérébelleuses et gliose ; par ailleurs, on peut noter une discrète raréfaction cellulaire au niveau du noyau du XII droit, à celui du noyau moteur dorsal du X, de façon plus nette, avec du pigment libre épars ; le noyau ambigu est normal ; les noyaux médian et spinal du VIII présentent une raréfaction cellulaire avec images de chromatolyse et îlots de gliose mixte, astrocytaire et microgliale ; cette gliose déborde dans le noyau cuneatus, mais par ailleurs celui-ci comme le noyau gracilis sont normaux.

— *Protubérance* (deux niveaux) : démyélinisation massive des fibres ponto-cérébelleuses et raréfaction considérable des noyaux de la substance grise de la calotte avec une gliose mixte, très intense ; bandelette longitudinale postérieure

normale ; les noyaux du V, VI et VII sont normaux ; pas de raréfaction cellulaire au niveau du locus cœruleus mais un peu de pigment épars.

— *Pédoncule :* raréfaction neuronale diffuse des deux locus niger plus importante d'un côté ; pédoncule cérébelleux supérieur normal, de même que les noyaux du III, de Cajal et de Darkshewitch ; les noyaux de la substance réticulée, comme ceux des niveaux inférieurs, présentent une très importante surcharge en lipo-pigments.

— *Cervelet :* démyélinisation massive de l'album et de l'axe des lamelles cérébelleuses avec gliose mixte prenant intensément la coloration de Holzer ; cette atteinte est à ce point asymétrique qu'initialement des lésions surajoutées d'un côté, en particulier vasculaires, furent suspectées ; le bloc fut repris plusieurs fois et de nouvelles coupes pratiquées. L'aspect était le même à tous les niveaux examinés : raréfaction cellulaire et démyélinisation avec conservation de quelques axones parfois fragmentés, pas de nécrose, pas de corps granuleux. Raréfaction très importante des cellules de Purkinje sans prédominance topographique nette, avec une importante mais irrégulière prolifération de la glie de Bergmann ; moléculaire normale ; la couche des grains est légèrement clairsemée et cet aspect semble liée à la « dilatation » des glomérules cérébelleux, plus qu'à la raréfaction des grains eux-mêmes ; noyaux dentelés, fastigiaux, emboliformes et globuleux normaux.

— *Les noyaux gris* de la base, ainsi que le *cortex cérébral* sont normaux.

Résumé histologique :

Très sévère A.O.P.C. avec en particulier une très importante disparition des cellules de Purkinje. Celle-ci est homogène alors que la démyélinisation de l'album cérébelleux est asymétrique. Par ailleurs, quelques lésions modérées du VIII, du X, du XII, plus importantes des formations pigmentées du tronc cérébral, en particulier du locus niger.

• **CAS IV** [59] : Ti... Berthe

Histoire clinique :

La malade fut hospitalisée en 1963 à La Salpêtrière, à l'âge de soixante-sept ans. L'anamnèse est d'une extrême pauvreté et nous ne possédons pas en particulier de renseignements précis sur la date d'apparition des premiers troubles, pas plus que sur la famille. En juin 1963, l'examen montre un tonus, une force musculaire et une sensibilité normaux ; les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, surtout aux membres supérieurs ; la réponse des cutanés plantaires est équivoque ; le syndrome cérébelleux statique est très important ; aux membres supérieurs, légère dysmétrie à l'épreuve doigt-nez, aggravée par l'occlusion des yeux ; dysarthrie importante ; pas de troubles de la déglutition ni de troubles sphinctériens ; on note encore une baisse de l'acuité visuelle. Les fonctions supérieures sont relativement bien conservées ; toutefois l'observateur note un apragmatisme qui est mis sur le compte de la baisse de l'acuité visuelle, mais en 1964, on juge la malade détériorée. Elle est revue en octobre 1965 : la détérioration mentale est importante ; les signes céré-

belleux ont augmenté ; il existe des troubles du sens de position des doigts et des orteils ; la force musculaire paraît diminuée aux membres inférieurs où tous les réflexes sont abolis avec un signe de Babinski bilatéral. Deux électromyogrammes (avril 1964 et octobre 1965) confirment la dénervation périphérique et le second détecte une discrète atteinte périphérique des muscles thénariens. Le L.C.R. est normal ; au fond d'œil les papilles furent jugées pâles en 1963 et normales plus tard ; une encéphalographie gazeuse (avril 1964) montre une atrophie globale, cérébrale et cérébelleuse ; en 1964, le tracé électroencéphalographique était légèrement ralenti, mais dépourvu d'anomalies caractérisées. La malade est décédée en mars 1967, à soixante-dix ans, après un court épisode infectieux. La maladie a sans aucun doute duré plus longtemps que les quatre années de l'observation clinique, puisque dès le premier examen 1963 le tableau était déjà très complet.

Résumé clinique :

Une femme de soixante-sept ans est hospitalisée pour un grand syndrome cérébelleux statique. Comme le tableau s'aggrave, une atteinte médullaire se précise, en même temps qu'apparaissent des signes périphériques et une détérioration intellectuelle. Il est impossible de se prononcer sur le caractère éventuellement familial de ce cas.

Anatomie pathologique macroscopique :

Autopsie quatorze heures après la mort. Celle-ci est expliquée par un accident de déglutition : présence de produits alimentaires dans la trachée et les bronches. Œdème pulmonaire ; cœur : 450 g. Lithiase vésicale et vessie infectée ; uretères normaux. Cerveau (1.200 g) : atrophie cérébrale corticale modérée et diffuse ; importante atrophie du pied de la protubérance et probablement atrophie de la lame ventrale des olives bulbaires.

Anatomie pathologique microscopique :

(Colorations de Loyez, Nissl, hématéine-éosine, Holzer, Bielschowski.)

— *Moelle* (C6, D1, D4, D7, D10) : démyélinisation très importante des cordons postérieurs et des racines postérieures, des faisceaux spino-cérébelleux, plus marquée d'un côté au niveau du faisceau dorsal ; pas de pâleur des cordons latéraux ; lésions notables, caractérisées par une raréfaction cellulaire et des aspects de chromatolyse, tant au niveau des cornes antérieures qu'à celui des colonnes de Clarke.

— *Bulbe* (deux niveaux) : raréfaction neuronale notable des olives avec une légère prédominance sur la lame dorsale et une gliose modérée ; l'olive accessoire interne n'est que discrètement touchée d'un côté, l'olive accessoire dorsale est respectée ; démyélinisation importante du hile et du manteau des olives ; les neurones des noyaux arqués sont beaucoup moins raréfiés, mais la moitié environ des fibres arquées ventrales superficielles et internes sont pâles ; par ailleurs, les noyaux du XII, du faisceau solitaire, moteur dorsal du X, du V, ambigu, cunéen et gracilis, du VIII, de la substance réticulée bulbaire sont normaux ; démyélinisation du corps restiforme.

— *Protubérance :* raréfaction cellulaire notable, mais irrégulièrement dispersée, des noyaux du pont avec augmentation modérée correspondante des éléments

gliaux ; de la même façon la démyélinisation des fibres ponto-cérébelleuses est variable, les fibres les plus ventrales en particulier sont les plus touchées ; locus cœruleus normal ; racine motrice du V, noyaux du VI, du VII, bandelette longitudinale postérieure normaux ; nette pâleur du tiers externe des deux pédoncules cérébelleux supérieurs.

— *Pédoncule :* forte surcharge en lipo-pigments des noyaux du tegmentum ; locus niger normaux.

— *Cervelet :* démyélinisation de l'album et de l'axe des lamelles ; raréfaction notable des cellules Purkinje répartie également ; forte prolifération de la glie de Bergmann ; couche des grains et moléculaire normale ; notable raréfaction neuronale au niveau des noyaux dentelés avec une réaction gliale modérée, leurs extrémités ventrales en particulier présentent une raréfaction neuronale très nette avec des aspects de chromatolyse et une prolifération gliale plus importante comportant de nombreux éléments en bâtonnets.

— *Noyaux gris :* normaux en dehors d'une importante surcharge en lipo-pigments.

— *Le cortex* frontal et temporal n'offre aucune lésion importante ; on note quelques plaques séniles dans le subiculum en nombre tout à fait compatible avec l'âge du cas. Vaisseaux cérébraux normaux, sans hyalinose, sauf quelques aspects de vaisseaux incrustés au niveau du pallidum interne gauche ; hyalinose des vaisseaux du rein.

Résumé histologique :

A.O.P.C. modérée avec une atteinte également modérée du noyau dentelé et du pédoncule cérébelleux supérieur d'une part et d'autre part des lésions médullaires radiculo-cordonnales postérieures, des faisceaux spino-cérébelleux, des cornes antérieures et des colonnes de Clarke.

• **CAS V** [60] : Til... Simone

Histoire clinique :

La malade, soixante-dix ans, pianiste, aurait vu débuter une maladie de Parkinson sept ans auparavant et peu à peu toute activité professionnelle lui a été interdite. Elle vit seule avec sa mère de quatre-vingt-quatorze ans, recluse, ne suivant que très irrégulièrement les prescriptions médicales, refusant la plupart du temps de recevoir la visite d'un médecin. A son entrée à la Clinique des Maladies du Système Nerveux de La Salpêtrière (Professeur CASTAIGNE), l'état de dénutrition est impressionnant, la maigreur est considérable et il existe plusieurs escarres infectées. La malade est totalement figée et les seuls sons que l'on puisse tirer d'elle sont des cris de protestation lorsqu'on essaie de vaincre une très intense hypertonie. On note au niveau des mains un petit tremblement de type parkinsonien, intermittent et qu'on fait apparaître en sollicitant une contraction musculaire légère. Les réflexes médians sont exagérés, les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs sont très vifs et symétriques ; il existe un signe de Babinski à gauche, à droite la réponse du cutané plantaire est équivoque. La sensibilité semble normale. Le réflexe du voile est présent et il n'y a pas de troubles de la déglutition. L'infection n'est pas seulement cutanée, mais aussi pulmonaire et

urinaire. On note aussi un purpura fait de pétéchies et d'ecchymoses. La malade est réhydratée par voie veineuse, puis alimentée par sonde gastrique, enfin par la bouche. Au bout de quelques jours, l'état général est amélioré ; l'infection diminue d'intensité, comme en témoignent la baisse de la fièvre, celle de l'hyperleucocytose et de la vitesse de sédimentation initialement à 130 mm à la première heure ; le chiffre des globules rouges remonte à 3.000.000/mm³ ; il n'y a pas de thrombopénie ; de même l'hypoalbuminémie initiale considérable (24 g ‰) se répare. Parallèlement, l'état neurologique sous artane (12 mg) s'améliore et l'hypertonie diminuant, on peut en préciser les caractères qui sont ceux de l'hypertonie extra-pyramidale. Il existe une légère hyperalbuminorachie à 0,59 ‰ (Lowry) et une augmentation des phosphatases alcalines. La malade répond correctement aux questions ; elle n'est pas désorientée, mais les renseignements d'anamnèse qu'elle fournit sont imprécis ou interrompus par une hostilité muette. Après quinze jours d'hospitalisation, décès brutal de cause inconnue.

Résumé clinique :

Malade de soixante-dix ans ayant, semble-t-il depuis sept ans, une maladie de Parkinson, hospitalisée avec un tableau que domine une cachexie et sur le plan neurologique une hypertonie extra-pyramidale. Anamnèse difficile. Décès brutal de cause indéterminée.

Anatomie pathologique macroscopique :

Kystes gélatineux sur les deux ovaires, de petit volume, sans adhérences ; utérus fibromateux ; aucune évidence de prolifération néoplasique par ailleurs. Cerveau (1.350 g) normal à la coupe ; locus niger légèrement pâle surtout en dehors, calotte protubérantielle de petite taille.

Anatomie pathologique microscopique :

(Colorations de Loyez, Nissl et hématéine-éosine.)

— *Moelle* (quatre niveaux : C6 et trois niveaux dorsaux) : pas de démyélinisation systématisée des cordons ; raréfaction neuronale importante des cornes antérieures en dessous du renflement cervical ; cornes latérales et colonnes de Clarke normales.

— *Bulbe :* raréfaction cellulaire notable des deux olives sans prédominance nette d'une lame à l'autre, les olives accessoires sont respectées, quelques aspects de chromatolyse, importante surcharge lipo-pigmentaire ; démyélinisation du hile des olives et du système des fibres arquées ventrales ; noyaux normaux, en particulier le noyau dorsal du X ; corps restiforme et bandelette longitudinale postérieure normaux.

— *Protubérance :* démyélinisation importante des fibres ponto-cérébelleuses ; raréfaction notable et irrégulièrement répartie des noyaux du pont avec une gliose dont la topographie suit cette irrégularité ; quelques images de souffrance neuronale parmi les cellules restantes, la plupart sont chargées de lipo-pigment ; pas de raréfaction cellulaire ni de signe de souffrance au niveau du locus cœruleus, mais présence de pigment libre, de même qu'au niveau des noyaux de la substance réticulée ; bandelette longitudinale postérieure, brachium conjonctivum, lemniscus médian et latéral, faisceau central de la calotte normaux.

— *Pédoncule :* perte neuronale très intense et diffuse des deux locus niger avec nombreux signes de souffrance cellulaire, pigment libre épars, pas d'inclusion ; noyaux du III normaux, même surcharge lipo-pigmentaire dans ceux de la réticulée.

— *Cervelet :* raréfaction cellulaire notable dans la couche de Purkinje avec prolifération de la glie de Bergmann ; couche des grains et moléculaires normales ; démyélinisation importante de l'album et de l'axe des lamelles ; dans l'ensemble les lésions, appréciées à trois niveaux, prédominent peut-être sur l'hémisphère ; démyélinisation de la partie périphérique du manteau des noyaux dentelés, pas de raréfaction cellulaire, importante surcharge lipo-pigmentaire affectant la quasi-totalité des neurones, de même que dans les *noyaux gris,* surtout au niveau du corps de Luys ; caudé, striatum, pallidum, thalamus, normaux à la même réserve près.

— *Cortex cérébral* normal. Vaisseaux normaux ; ovaires et utérus : pas de signes de malignité.

Résumé histologique :

A.O.P.C. modérée et importantes lésions des deux locus niger ne débordant pas vers le diencéphale. Lésions des cornes antérieures de la moelle.

* *

Cinq cas d'A.O.P.C. sont donc rapportés. Pour les quatre premiers, la maladie débuta par des troubles de l'équilibre, sauf dans le cas III où le premier signe fut une malhabileté de la main.

Les quatre cas qui survinrent sans contexte familial eurent une symptomatologie parkinsonienne. Le cas I eut secondairement un tremblement d'allure parkinsonienne, associé à des myoclonies et à un nystagmus. Dans le cas II, les signes extra-pyramidaux apparurent alors qu'on ne pouvait pas encore affirmer l'existence de signes cérébelleux ; ultérieurement, les deux syndromes évoluèrent parallèlement. Le cas III débuta comme un syndrome hémi-parkinsonien auquel vint s'ajouter trois ans plus tard un syndrome cérébelleux et tardivement un nystagmus et des troubles de la déglutition. Le cas V, tout au long de son évolution, fut considéré comme une maladie de Parkinson.

Le cas IV, dont on ne peut dire s'il était familial ou non, se distingua par l'apparition secondaire de troubles de la vue, d'une détérioration intellectuelle, de signes témoignant d'une atteinte cordonnale médullaire et des neurones de la corne antérieure.

Anatomiquement, ce même cas IV est singulier par l'association à l'A.O.P.C. de lésions médullaires du type de la maladie de Friedreich, avec en plus une atteinte de la corne antérieure et des noyaux dentelés.

L'atteinte médullaire des autres observations se résume à celle des cornes antérieures dans trois cas. L'atteinte nigrique y est cons-

tante, plus ou moins associée à celle des autres formations pigmentées du tronc cérébral et à celles du putamen dans les cas I et II. Dans le cas III, existe en plus une atteinte des noyaux bulbaires.

On trouvera dans le tableau de la page suivante, le résumé neuropathologique de ces cinq cas.

	Moelle			Bulbe		Protubérance		Locus niger	Cervelet			Noyaux gris
	Blanc	*C.A.*	*Clarke*	*Olives*		*Noyaux*	*P.C.M.*		*Purkinje*	*Grains*	*Dentelé*	
Cas I : Sa... [56]	N	+	N	++++	N	++++	++++	+	++++	+	N	Putamen ++ (petites cellules)
Cas 2 : U... [57]	N	++	++	++	N	+++	++++	+++	++	N	N	Putamen +++ (petites cellules)
Cas 3 : Seg... [58]	N	N	N	++++ (G) +++ (D)	VIII ++ X ++ XII +	+++	++++	++	+++	N	N	N
Cas 4 : Ti... [59]	Cordons post. +++ (et rac. post.) Faisc. spino-cérébel.	++	++	++	N	++	++	N	+++	N	ND ++ (+ P.C.S.)	N
Cas 5 : Til... [60]	N	++	N	++	N	++	+++	+++	++	N	N	N

+ : lésions discrètes
++ : lésions notables
+++ : lésions importantes
++++ : lésions massives (proches de la disparition cellulaire complète)

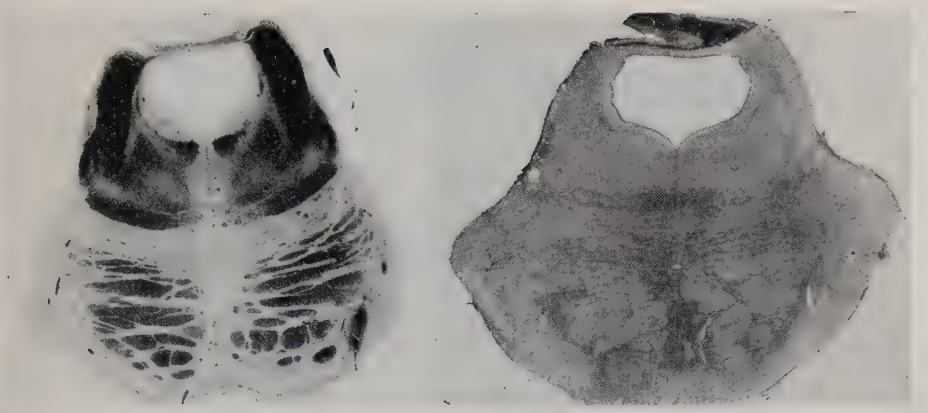


FIGURE 1

a) Protubérance, tiers supérieur (col. de Loyez, cas 2)
Démyélinisation considérable des fibres ponto-cérébelleuses ; aspect normal des pédoncules cérébelleux supérieurs et de la calotte

b) Protubérance, tiers supérieur (col. de Holzer, cas 4)
Gliose des noyaux du pont et des faisceaux ponto-cérébleeeux

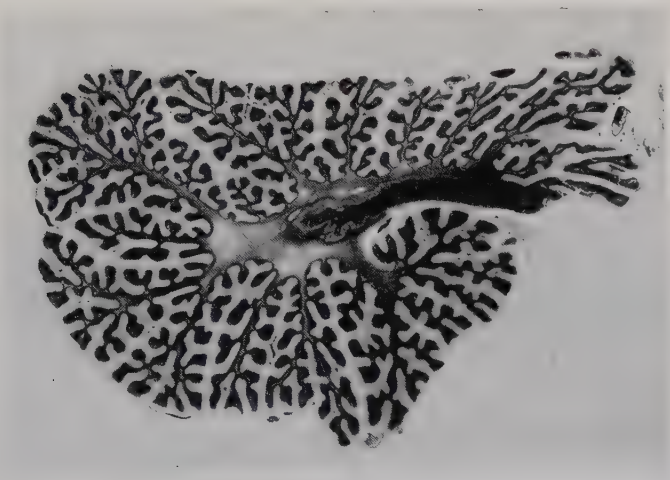


FIGURE 2

Hémisphère cérébelleux gauche, coupe verticale (col. de Loyez, cas 1)
Démyélinisation de l'album cérébelleux et des axes des lamelles. Respect du noyau dentelé et du pédoncule cérébelleux supérieur

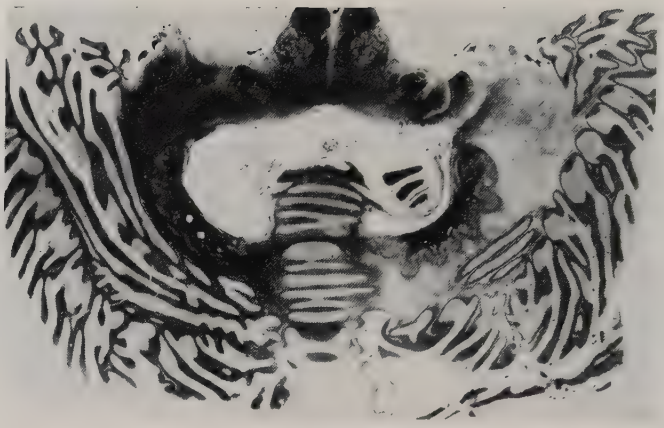


FIGURE 3

Cervelet et protubérance, tiers inférieur (col. de Loyez, cas 3)
Démyélinisation asymétrique de l'album cérébelleux, prédominant à gauche

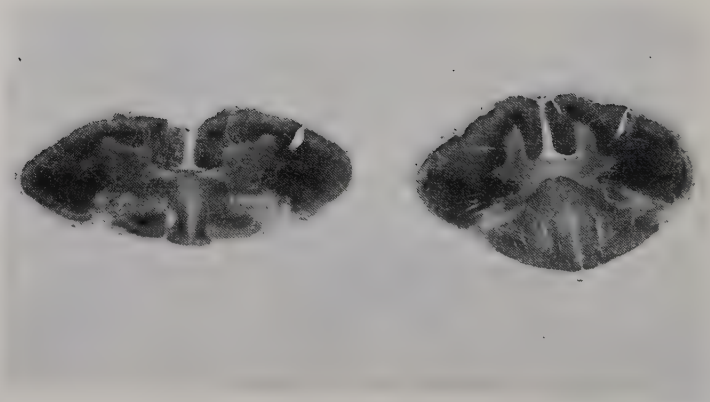


FIGURE 4

Moelle, étage dorsal moyen et cervical bas (col. de Loyez, cas 4)
Démyélinisation des cordons postérieurs

FIGURE 5

Lamelle cérébelleuse (col. de Nissl, cas 1)
Disparition des cellules de Purkinje. Prolifération modérée de la glie de Bergmann. Aspect normal de la couche des grains et de la couche moléculaire

FIGURE 6

Locus niger (col. de Nissl, cas 5)
Raréfaction neuronale importante, pigment mélanique épars, gliose au sein de la zona compacta

REVUE DE LA LITTERATURE

Nous allons maintenant confronter ces 5 cas avec les données de la littérature. Ce faisant, nous n'aurons aucune idée préconçue d'une éventuelle classification de l'A.O.P.C., mais, envisageant ensemble cas familiaux et sporadiques, nous essaierons ultérieurement de dégager les éléments qui pourraient les distinguer. D'autre part, on sera amené à rapprocher l'A.O.P.C. d'autres affections dégénératives ; toutefois, ces comparaisons resteront limitées, car elles ont fait l'objet d'une revue générale très complète par DE RECONDO dans sa thèse (Paris, 1964).

A) LES LESIONS OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSES

Elles sont superposables d'un cas à l'autre, aux variations d'intensité près, surtout en ce qui concerne la corticalité cérébelleuse.

a) La raréfaction neuronale des OLIVES BULBAIRES est importante et, dans la grande majorité des cas, sans prédominance nette d'une lame à l'autre ; elle s'accompagne d'une gliose et d'une démyélinisation du hile et du manteau de l'olive correspondant à la dégénérescence des fibres olivo-cérébelleuses que l'on peut suivre à la partie périphérique du corps restiforme avec celle des fibres issues des noyaux arqués. Ceux-ci sont en effet le plus souvent atteints. Les olives accessoires sont parfois relativement épargnées.

b) Au niveau du PONT, la dégénérescence des noyaux va de pair avec celle du pédoncule cérébelleux moyen.

C'est surtout à ce niveau que, dans certains cas, on a cru voir une atteinte des cellules comparativement moins importante que celle des fibres qui en partent. Il convient néanmoins de souligner ce qu'a d'aléatoire la comparaison d'une raréfaction cellulaire avec l'image

d'une démyélinisation, même lorsque celle-ci concerne une structure dont on est sûr qu'elle ne renferme qu'une seule catégorie de fibres.

Il est rare [2, 56] d'observer une pâleur myélinique des fibres cortico-pontiques.

c) Dans les cas initiaux de MENZEL et de DÉJERINE et André THOMAS, L'ATTEINTE CORTICALE CÉRÉBELLEUSE prédominait sur le néocerebellum ; cette prédominance des lésions au niveau de l'hémisphère fut retrouvée dans un peu plus du tiers des cas ; dans aucun de ceux-ci le nombre des coupes examinées n'est précisé. Le vermis est parfois jugé absolument normal [13, 14, 16, 17, 18]. De même l'archéo-cerebellum ainsi que l'amygdale sont parfois décrits comme normaux [4, 5, 6, 12, 13, 27]. La plus grande atteinte de la face supérieure de l'hémisphère par rapport à celle de sa face inférieure, signalée dans le cas de DÉJERINE et André THOMAS, n'est retrouvée par ailleurs que dans les cas [2, 9, 35, 49].

Dans l'immense majorité des cas, les lésions sont plus importantes au niveau de la couche des cellules de Purkinje qu'à celui de la couche des grains.

Enfin la substance blanche du cervelet — album et axe des lamelles — est démyélinisée sans qu'on puisse faire la part de ce qui revient aux lésions des afférences et à celles des fibres cortico-fuges. La préservation du manteau du noyau dentelé, en une zone où sont supposées converger les axones des cellules de Purkinje, est tenue en général comme l'indice d'une épargne de ceux-ci, sans preuve absolue.

Les études axonales sont rares et des imprégnations argentiques ont été surtout pratiquées pour préciser les lésions du cortex cérébelleux, où l'on met en évidence l'appauvrissement et la fragmentation du réseau des fibres parallèles, alors que celui des fibres transverses est relativement épargné, même si on signale parfois une certaine raréfaction des cellules en panier. Celle-ci reste toujours modeste en égard à celle des cellules de Purkinje et il n'est pas rare d'observer des formations en panier vidées de la cellule de Purkinje qu'elles renfermaient. Les axones purkinjiens montrent parfois des déformations fusiformes dites en torpille.

d) L'atteinte du NOYAU DENTELÉ est signalée dans le cas [8] avec un pédoncule cérébelleux supérieur « rétréci », et dans les cas [12, 13, 15, 24, 32]. Dans aucun de ces cas, l'observation ne signale de mouvements anormaux ; elle n'insiste pas particulièrement sur l'intensité du syndrome cérébelleux cinétique des membres supérieurs.

Elle est rapportée encore dans le cas [11] avec une dégénérescence sévère du pédoncule cérébelleux supérieur, jointe à une atrophie très importante du corps de Luys, dans le cas [14], sans atteinte associée des noyaux gris, avec des mouvements choréiformes suivis de myoclonies et dans 7 cas de la famille de Schut où il n'existait pas de mouvements anormaux, mais chez lesquels cependant la maladie, dès son début, s'était exprimée par une incoordination des membres supérieurs en même temps que par celle de la marche.

On la note encore dans les cas [28] qui avait eu des mouvements athétoïdes et [29] avec des myoclonies disséminées.

Parmi les cas d'apparence sporadique, seuls les cas [47] et [48] avaient une atrophie dentelée, dans le premier cas étendue aux noyaux gris, avec des mouvements athétoïdes. Il faut ajouter notre cas IV [59] que nous aurons l'occasion de discuter.

B) LES LESIONS NIGERIENNES ET DES NOYAUX GRIS

a) Les observations comportant une rigidité de type extra-pyramidal sont extrêmement fréquentes.

Le premier, Stauffenberg, en 1918, rapporta l'observation d'un patient atteint d'une atrophie cérébelleuse primitive qui vit apparaître un syndrome parkinsonien à la phase tardive de l'affection. Outre une A.O.P.C., l'examen anatomique montra une dégénérescence putaminale et pallidale.

Puis Ley, en 1924, publia une ataxie cérébelleuse progressive ayant développé dix ans après le début de la maladie une rigidité. Un an plus tard, le malade mourut dans un tableau très proche de la maladie de Parkinson. Anatomiquement, il découvrit une A.O.P.C. avec atteinte des trois couches corticales du cervelet et des noyaux dentelés, une dégénérescence nigérienne indiscutable et des lésions médullaires discrètes des faisceaux spino-cérébelleux. Il n'attribuait pas la rigidité aux lésions nigriques, mais à l'interruption des connexions cérébelleuses descendantes vers le bulbe et ascendantes vers le mésencéphale.

En 1926, Guillain, Bertrand et Mathieu étudient deux observations. La deuxième concerne le malade de Ley chez lequel ils ne confirment pas l'atteinte nigérienne, ni celle des noyaux dentelés. Selon la première, un malade avait éprouvé vers quarante et un ans des troubles de l'équilibre, puis une dysmétrie se combinant ou se con-

fondant avec des mouvements involontaires des membres, tremblement en masse lors de la prise d'attitude ou du mouvement volontaire. Plus tard, le tableau fut celui d'une maladie de Parkinson. Cette A.O.P.C. ne s'accompagnait pas de lésions nigériennes ni dentelées. Pour eux, la symptomatologie parkinsonienne est due à la libération du noyau dentelé de ses afférences cérébelleuses.

Le malade de Messing (1930) avait été considéré comme une maladie de Parkinson jusqu'à ce que l'autopsie révèle une A.O.P.C.

Scherer [1933] rapporte deux cas analogues au précédent et deux autres où la symptomatologie parkinsonienne était d'apparition secondaire. Surtout il établit un rapport entre l'intensité des lésions nigériennes et l'importance des signes parkinsoniens, et le premier attribue ceux-ci, au cours de l'A.O.P.C., à l'atteinte nigrique, opinion à laquelle la majorité des auteurs s'est ralliée, comme pour la maladie de Parkinson, avec quelque retard sur la thèse de Tretiakoff (1919).

Noica et coll. (1936) rapportèrent le cas d'un malade de dix-sept ans, arriéré mental, qui outre une symptomatologie cérébelleuse statique, avait une abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs, un aspect figé et un tremblement de la tête. L'examen anatomique montra, en dehors d'une atteinte médullaire, une A.O.P.C. avec atteinte thalamique, pallidale et surtout nigérienne.

Le cas familial d'Aring (1940) comportait une animie et une rigidité, et avait une perte de substance, évoquant la maladie de Wilson, dans le striatum débordant vers le thalamus et le locus niger.

Rosenhagen (1943) reprend 4 cas de Welte (1939) et en apporte 7 autres dont 3 familiaux. Il insiste sur la fréquence d'une rigidité à un stade avancé de la maladie. Rassemblant 45 cas d'A.O.P.C., il souligne que 25 avaient une rigidité extra-pyramidale ; l'état du locus niger était précisé 16 fois : il était atteint dans 14 cas.

Ley, en 1947, donne le compte rendu anatomique d'un malade dont l'histoire clinique avait été publiée, en même temps que celle de son frère, par Gallemaerts et coll. (1939). Chez ce malade, on avait vu se développer « une série de signes qui sont venus masquer le tableau primitif et qui sont l'indice d'une atteinte extra-pyramidale ». L'atteinte anatomique associait une atrophie cérébelleuse de type cérébellifuge, des lésions médullaires du type de la maladie de Friedreich et une dégénérescence nigérienne bilatérale.

Deux malades de Luthy (1959) qui avaient associé signes cérébelleux et parkinsoniens, présentaient une A.O.P.C. et des lésions importantes du locus cœruleus. Dans un cas, le locus niger était atteint, dans l'autre il n'a pas été examiné.

Adams, van Bogaert et van der Eecken (1961) rapportent 2 cas résumés par une rigidité où l'autopsie découvrit, outre des lésions strio-nigriques très importantes, qui dominaient le tableau, une A.O.P.C. typique dans un cas, ébauchée dans l'autre. Ils ajoutent un cas d'A.O.P.C. familiale dont la symptomatologie cérébelleuse fut remplacée par une rigidité ; il existait de graves lésions pallido-nigriques.

Chez le malade de Mme Popp et Gruner (1962), l'A.O.P.C. fut également une découverte anatomique, la symptomatologie ayant été limitée à une rigidité parkinsonienne avec des signes pyramidaux bilatéraux ; il y avait une atteinte nigérienne intense.

Le cas anatomo-clinique de Gerstenbrand (1962) avait des signes cérébelleux, parkinsoniens, oculo-moteurs et des troubles de la sensibilité profonde. Le bilan anatomique comporte des lésions du locus niger.

Citons encore le cas d'Esser (1964) où signes parkinsoniens et lésions nigériennes sont présents.

Enfin parmi les 5 cas de cette étude, l'un concerne une A.O.P.C. diagnostiquée maladie de Parkinson de son vivant [60], trois autres mêlaient signes parkinsoniens et signes cérébelleux avec des lésions nigériennes et putaminales [56, 57, 58].

b) Les observations faisant état de mouvements anormaux sont plus rares.

Les malades des deux familles étudiées par Keiller, Hassin et Harris avaient des mouvements choréiformes diffus. Celui de Gallemaerts et Ley, des clonies disséminées.

Le cas de Titeca et van Bogaert [11] est bien particulier ; c'est le seul chez lequel un parallélisme anatomo-clinique satisfaisant est possible. Il concerne un homme dont l'affection avait débuté par des troubles de l'équilibre et qui vit se développer des mouvements balliques et athétoïdes du membre supérieur gauche ; sa sœur fut affectée de la même manière ; l'examen neuro-pathologique montra une dégénérescence sévère du corps de Luys surtout à droite, une atteinte de la partie centrale du locus niger, une raréfaction cellulaire importante du noyau dentelé avec des lésions correspondantes du pédoncule cérébelleux supérieur et une A.O.P.C. qui, à la lecture du compte rendu, semble discrète.

Le cas 8, familial, de Rosenhagen comporte des mouvements choréiformes prédominant initialement aux membres supérieurs, puis diffus et très fréquents ; secondairement, ils diminuèrent comme la symptomatologie cérébelleuse s'exagérait et qu'apparaissaient des myoclonies ; anatomiquement, les noyaux dentelés étaient sévèrement lésés,

de même que les pédoncules cérébelleux supérieurs ; les ganglions de la base sont décrits comme normaux. Son cas 10, peut-être familial, présentait des mouvements athétoïdes.

Parmi les cas de CARPENTER, le père avait des mouvements athétoïdes, et le père de la famille étudiée par WOODWORTH, des myoclonies disséminées. GERSTENBRAND, dans 12 cas étudiés sur cinq générations, note constamment des clonies disséminées.

Parmi les cas sporadiques, celui de NOICA avait des secousses cloniques diffuses ; celui de GUILLAIN, MATHIEU et BERTRAND, des mouvements involontaires de type non précisé ; le cas 6 de ROSENHAGEN, des mouvements athétoïdes ; enfin notre cas I eut des clonies localisées.

En dehors du cas de TITECA et VAN BOGAERT, il n'est pas possible de rattacher ces mouvements anormaux aux lésions de telle structure ou de tel système. En particulier, il est impossible de dégager la responsabilité des lésions du noyau dentelé. Si son atteinte est assez souvent signalée (18 fois dans 10 familles, 4 fois dans les cas sporadiques), le tableau clinique ne comporte pas nécessairement de myoclonies, ni même parfois de tremblement intentionnel spécialement intense aux membres supérieurs. A l'inverse, certains cas ayant eu des mouvements involontaires sont rapportés sans lésions du noyau dentelé, sans même, dans quelques cas [14, 28], de lésions des noyaux gris. Aussi nous semblerait-il tout à fait artificiel de rapprocher l'A.O.P.C. des affections dégénératives où l'atteinte du couple dentelé - pédoncule cérébelleux supérieur représente la lésion essentielle. L'A.O.P.C. nous paraît fournir le matériel le plus impropre qui soit pour toute tentative de définition d'une symptomatologie du noyau dentelé.

C) CORTEX CEREBRAL

Un certain affaiblissement intellectuel, portant surtout sur les capacités mnésiques, n'est pas rare. Quelques troubles de l'humeur, à type essentiellement d'indifférence, sont encore plus fréquemment notés et souvent assez tôt dans l'évolution. Il reste que les cas de démence vraie sont rares et en général tardifs [14, 25, 26, 31]. Notre cas IV [59] eut une détérioration importante — mais non testée — en fin d'évolution. Parmi les sept membres de la famille de CHANDLER, plusieurs débutèrent leur maladie par des troubles psychiques, tous en extériorisèrent à un moment ou à l'autre de l'évolution, avec parfois une symptomatologie psychotique et finalement une démence globale.

Greenfield (1954) notait la difficulté d'imputer les manifestations psychiques au cours des hérédo-dégénérescences cérébelleuses à une atteinte anatomique particulière ; l'A.O.P.C. ne fait pas exception. On peut noter toutefois que dans les cas [25, 26] existait une raréfaction des couches 3 et 5, par endroits la stratification devenait indistincte. Le cas [27] avait de nombreuses plaques séniles (décès à soixante ans) et une raréfaction cellulaire modérée. Dans les 3 cas de cette étude où radiologiquement on avait pu affirmer une atrophie cérébrale aussi bien que cérébelleuse, un seul [59] avait des troubles psychiques importants, aucun ne démontra lors de l'examen anatomique de lésions corticales hémisphériques notables.

D) ATTEINTE DU TRONC CEREBRAL ET DES PAIRES CRANIENNES

a) Un nystagmus est signalé 4 fois dans les formes familiales [2, 7, 9, 24] en dehors de la famille de Schut et Haymaker où il est rapporté, parfois intermittent, dans 4 cas [17, 18, 19, 21]; dans un cinquième cas [22], il n'existait que des secousses nystagmiques.

Dans les cas sporadiques, on le relève 8 fois (cas de Royet, 1893) et [34, 35, 50, 52, 55, 56, 58].

Aubry et Pialoux (1957), étudiant la réflexivité vestibulaire dans 20 A.O.P.C., notent 7 nystagmus horizontaux et 4 multiples spontanés ; les épreuves vestibulaires sont perturbées dans 60 % des cas et dans 25 % des cas il existe une hyperexcitabilité bilatérale ; dans les autres cas, les signes sont déficitaires : hypoexcitabilité unilatérale (4 cas), abolition du nystagmus rotatoire (2 cas), abolition du nystagmus vertical (1 cas), absence de secousse rapide (2 cas), tendance au blocage de la secousse lente (1 cas).

b) Les cas [7, 50] avaient, associée à un nystagmus, une diplopie. Une paralysie de la motricité oculaire externe est encore signalée, sous la forme d'une limitation de la verticalité [22, 23, 30]. Dans les 12 cas de la même famille examinés par Gerstenbrand, il existait une atteinte de la motricité oculaire externe particulièrement sévère, puisque dans la majorité des cas le regard était limité dans toutes les directions. Malheureusement, le seul cas anatomo-clinique rapporté était décédé dans un tableau évocateur d'encéphalite, si bien que l'interprétation de ces paralysies est difficile ; en effet, le dia-

gnostic d'encéphalite semble avoir reçu confirmation et au niveau des noyaux oculo-moteurs prédominaient des lésions de type inflammatoire derrière lesquelles l'auteur a cru pouvoir discerner des modifications anciennes de type dégénératif. Un ptosis fut observé 8 fois dans la famille étudiée par SCHUT.

c) L'ABOLITION DES RÉFLEXES PHOTO-MOTEURS est rapportée 2 fois [22, 27].

d) Le F.O. révéla une ATROPHIE OPTIQUE dans la famille étudiée par CARPENTER et SCHUMACHER. Dans celle de WOODWORTH, la maladie débutait par une baisse de la vision et anatomiquement existait une atteinte sévère des cellules ganglionnaires de la rétine, du nerf optique et du corps genouillé latéral.

Ces lésions sont celles de l'atrophie optique familiale type Leber, et RECONDO, dans sa thèse, se demande si le syndrome de Behr, association de lésions médullaires à une atrophie optique, ne représente pas le maillon intermédiaire entre les atrophies optiques familiales et les hérédo-dégénérescences cérébelleuses et spino-cérébelleuses.

Dans l'ensemble, les manifestations oculaires au cours de l'A.O.P.C., en dehors du nystagmus, sont presque confinées aux cas familiaux et plutôt moins fréquentes que dans d'autres processus dégénératifs cérébelleux.

e) MANIFESTATIONS BULBAIRES : le cas original de MENZEL comportait une dysphagie et anatomiquement le noyau du XII était atteint. Les cas [9, 34, 29, 59] avaient des troubles de la déglutition.

Mais c'est encore la famille de SCHUT qui fournit la majorité des cas comportant une atteinte bulbaire : les cas [17, 18, 19, 22] avaient une dysphagie et respectivement des lésions des noyaux du XII, X-XII, X-XII et XII, le cas [16], une paralysie laryngée et de la langue (ambigu, XII), le cas [20], une paralysie laryngée (IX-X-XII), le cas [23], une paralysie laryngée double (XII).

E) ATTEINTE MEDULLAIRE ET PERIPHERIQUE

a) L'ATTEINTE DE LA CORNE ANTÉRIEURE DE LA MOELLE : si des lésions à ce niveau sont assez fréquemment signalées, plus que dans toute autre maladie dégénérative intéressant le cervelet, leur traduction clinique n'apparaît que plus rarement dans les résumés cliniques.

Le mémoire original de Menzel (1891) fait état d'une diminution du nombre des cellules de la corne antérieure ; la force musculaire était diminuée au membre supérieur droit.

Trois cas anatomo-cliniques d'A.O.P.C. familiale, rapportés par Keiller (1926), comportaient une raréfaction cellulaire notable au niveau des cornes antérieures. Mais même dans un de ces cas où elle était particulièrement importante à tous les niveaux examinés, il n'est pas signalé d'amyotrophie.

Le travail de Rosenhagen comporte cinq fois la constatation de telles lésions. Le cas 6, non familial [46], avait une petite disparition neuronale de la corne antérieure avec démyélinisation des racines antérieures. De même, dans le cas 10 dont le caractère familial est supposé par l'auteur. Dans trois autres cas familiaux [13, 14, 15], on note une abolition des réflexes achilléens avec atteinte de la corne et de la racine antérieure [13], une diminution des achilléens avec des lésions neuronales importantes, en particulier au niveau de la moelle lombaire.

Le cas [36] avait en fin d'évolution une abolition des réflexes achilléens et d'un rotulien avec des lésions de la corne antérieure.

Celui de Ley (1947), familial, avait eu des fasciculations dans les membres inférieurs et les mains, et des lésions importantes de la corne antérieure.

Schut signale, en 1950, qu'une amyotrophie d'apparition généralement tardive n'est pas rare dans la famille qu'il étudie ; Schut et Haymaker (1951) confirment l'existence de lésions de la corne antérieure dans 2 cas [17 et 19].

Woodworth et coll. (1959) rapportent les observations d'un garçon et de son père qui ont tous deux une atteinte de la corne antérieure. Des fasciculations dans le deltoïde sont signalées chez le père.

La malade du cas [32] avait une amyotrophie des membres inférieurs où les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis, alors qu'ils étaient très faibles aux membres supérieurs. Anatomiquement, existait outre une atteinte de la corne antérieure, une démyélinisation sévère des racines antérieures. Ce tableau existait chez la sœur, mais celle-ci n'avait pas d'A.O.P.C.

Enfin 3 de nos cas comportent une atteinte de la corne antérieure. L'un, [59], avait une diminution de la force musculaire aux membres inférieurs où tous les réflexes étaient abolis ; deux électromyogrammes à dix-huit mois de distance furent pratiqués, le premier confirma la dénervation périphérique des membres inférieurs, le second révéla en plus une discrète dénervation périphérique des muscles thénariens.

Les lésions de la corne antérieure étaient importantes. Les cas [57 et 60] avaient des lésions plus modérées, même si dans le cas [57] on les retrouvait à tous les niveaux examinés.

Ainsi ce type de lésions semble assez fréquent, surtout dans les formes familiales. Leur tendance à survenir tardivement et à rester limitées explique sans doute qu'elles passent inaperçues dans un certain nombre de cas au sein du marasme pré-terminal chez des malades grabataires.

Parmi les cas présentés comme sporadiques avec des lésions de la corne antérieure, on doit noter que 3 d'entre eux [36, 46, 59] avaient d'autres lésions au niveau de la moelle, en particulier des cordons postérieurs et des faisceaux spino-cérébelleux du type de la maladie de Friedreich, qui les auraient fait classer par Greenfield, si un contexte familial avait été trouvé, comme une ataxie cérébelleuse héréditaire type A (Menzel).

La maladie de Friedreich représente avec l'A.O.P.C. la maladie dégénérative spino-cérébelleuse ou cérébelleuse s'accompagnant le plus fréquemment de lésions de la corne antérieure. Les rapports de la maladie de Friedreich avec l'amyotrophie de Charcot-Marie-Tooth semblent néanmoins plus étroits que ceux que l'on pourrait trouver entre cette dernière et l'A.O.P.C. En effet, des observations comme celles de Biémond (1928), Beauchesne (1936), Roth (1948), citées par Recondo dans sa thèse et concernant des familles où alternent les cas de Charcot-Marie-Tooth, de Friedreich, voire de névrite hypertrophique type Déjerine-Sottas ou de dystasie aréflexique de Roussy et Lévy, n'ont pas d'équivalent dans l'A.O.P.C.

b) L'atteinte cordonnale : des signes pyramidaux sont assez souvent notés. Eux aussi semblent d'apparition relativement tardive. Ils restent en général d'intensité modérée, limités à une exaltation des réflexes ostéo-tendineux, parfois transitoires si des lésions de la corne antérieure viennent se surajouter, à un signe de Babinski uni ou bilatéral. Nous n'avons trouvé qu'une seule fois [45] l'expression de parésie spastique dans les résumés cliniques. De fait, l'atteinte anatomique des cordons latéraux est le plus souvent qualifiée de modérée ; parfois, elle n'est pas signalée, alors que la clinique la laissait prévoir, ou à l'inverse, on la décrit alors que l'observation ne porte pas la moindre trace de sa traduction.

Une incontinence d'urines, en règle tardive, est rapportée dans le cas de Royet (1893); dans les 2 observations du mémoire original de Déjerine et André Thomas comme dans les cas [38 et 40] de Scherer, il existait des troubles sphinctériens sans signes pyramidaux ;

citons encore les cas [4, 5, 6] où KEILLER observa une atteinte anatomique des faisceaux pyramidaux et le cas [50] où il existait un signe de Babinski bilatéral.

Il est très probable que dans les cas sporadiques où l'on a noté des signes pyramidaux sans que l'examen anatomique ne révèle de lésions du cordon latéral, ceux-ci correspondent à une altération des voies pyramidales soit sus-médullaires, soit à la partie basse de la moelle, la majorité des cas comportant cette discordance n'ayant pas fait l'objet d'un examen anatomique complet de la moelle.

Ces signes pyramidaux sont signalés de façon un peu plus fréquente dans les cas familiaux :

— le cas initial de MENZEL, le cas IV de la thèse d'André THOMAS, [4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 22];

que dans les cas sporadiques :

— le cas de ROYET, [35, 45, 48, 50, 51].

Si les comptes rendus anatomiques mentionnent souvent une démyélinisation des cordons postéieurs, nous n'avons trouvé que 4 fois la mention de troubles de la sensibilité arthrocinétique [30, 31, 32, 59].

La démyélinisation cordonnale postérieure est incomparablement plus fréquente dans les formes familiales où elle ne manque que dans les cas [20, 25, 26].

— L'atteinte cordons postérieurs/faisceaux spino-cérébelleux/faisceaux pyramidaux est observée 7 fois [1, 4, 5, 6, 9, 10, 22].

— L'atteinte cordons postérieurs/faisceaux spino-cérébelleux, 11 fois [8, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 29, 30].

— Une atteinte isolée des faisceaux spino-cérébelleux, 4 fois [7, 14, 27, 28].

— Une atteinte isolée des cordons postérieurs, 5 fois [11, 12, 24, 31, 32].

Enfin une raréfaction cellulaire des colonnes de Clarke est rapportée dans 7 cas [1, 9, 13, 15, 17, 28, 31].

Dans 3 cas non familiaux seulement [36, 46, 59] fut décrite une démyélinisation associée des cordons postérieurs et des faisceaux spino-cérébelleux ; nous les reverrons.

SYNTHESE ANATOMO-CLINIQUE

A) CLINIQUE

1) L'AGE MOYEN DE DÉBUT se situe vers quarante-deux ans. Il est plus tardif dans les cas apparemment sporadiques : cinquante ans, et plus précoce dans les cas familiaux : trente-quatre ans. Dans le calcul de ce dernier chiffre, nous avons éliminé un certain nombre de cas manifestant une importante antéposition ; ce sont les cas de la deuxième génération des familles [25, 28 et 29].

Il n'y a pas de prédominance de sexe dans les formes sporadiques, un plus grand nombre d'hommes dans les formes familiales si l'on ne tient compte que des cas anatomo-cliniques ; cette prédominance n'est pas significative si l'on prend également en considération les cas cliniques survenus dans une famille où une vérification au moins fut pratiquée.

2) LE MODE DE DÉBUT est très fréquemment constitué par des troubles de l'équilibre. Ceux-ci sont d'apparition lente et insidieuse ; les cas sont fréquents qui offrent au premier examen une ataxie nette certes, mais bien loin d'avoir la gravité qu'elle prendra plus tard, et dont l'anamnèse découvre qu'elle existait sous une forme mineure depuis deux, trois ans ou davantage.

Souvent, ils sont si discrets que l'examinateur est incapable d'affirmer l'existence d'une symptomatologie objective quelconque, alors que le malade se plaint d'une sensation d'instabilité, d'insécurité à la marche, de fatigabilité des membres inférieurs à l'effort.

Dans une affection où les signes seront régulièrement croissants, d'un seul tenant, il est remarquable qu'au tout début de l'évolution, les troubles puissent être intermittents, comme si des lésions très limitées étaient susceptibles d'être compensées dans un nouvel état d'équilibre, que la progression des lésions vient rapidement compromettre.

Deux autres faits n'ont pas d'explication pleinement satisfaisante. L'un est rare et nous ne l'avons retrouvé que deux fois ; c'est l'aggravation par l'obscurité de cette sensation débutante d'instabilité. L'autre est moins exceptionnel ; il s'agit des douleurs, principalement des membres inférieurs, dont certains sujets se sont plaints en même temps que de fatigabilité au tout début de l'évolution ; ces cas ne correspondent pas toujours à ceux dont les lésions anatomiques comporteront une atteinte radiculo-cordonnale postérieure ou qui développent secondairement une symptomatologie parkinsonienne ou de la corne antérieure.

Un autre mode de début non exceptionnel est celui des cas qui resteront dominés par une symptomatologie de type parkinsonien, voire a fortiori limités à celle-ci.

Il reste encore quelques exceptions à la règle du début par des troubles de l'équilibre, beaucoup plus rares celles-là. Elles correspondent à des cas qui, ultérieurement, extériorisent des signes inhabituels par leur intensité ou leur existence même. Il en est ainsi dans 3 cas de la famille de Schut où le premier signe fut une incoordination des membres supérieurs. On a vu la constance avec laquelle est touché le noyau dentelé dans cette famille. Dans le cas [27], les troubles psychiques furent primitifs ; il devait développer une véritable démence. Les cas [29 et 30] débutèrent leur maladie par une baisse de l'acuité visuelle ; ultérieurement, ils devaient avoir une sévère dégénérescence rétinienne et des voies optiques.

D'autres signes doivent également être considérés comme précoces, telle une certaine maladresse des mains alors même que, là encore, l'examen puisse être incapable de démasquer le désordre sous-jacent, et surtout la dysarthrie. Celle-ci est souvent signalée comme d'apparition presque contemporaine des troubles de l'équilibre ; dans quelques cas même, il semble qu'elle les ait précédés. Elle aussi peut au début être intermittente, et d'une façon plus particulière encore : une malade [57] éprouvait des difficultés articulatoires au bout de quelques minutes de parole qui allaient jusqu'à une aphonie rapidement réversible.

3) Les désordres cérébelleux restent dominés par les troubles initiaux de la marche et de la voix. Leur intensité va en croissant régulièrement jusqu'à interdire la station debout et à rendre la parole quasi inintelligible ; ces cas de dysarthrie extrême toutefois, comportent en général une composante paralytique. Toutes les observations, sauf une [32], mentionnent une dysarthrie.

Les autres signes restent fréquemment au second plan. Les troubles des membres supérieurs peuvent rester limités à une certaine maladresse des mains, une adiadococinésie ; un tremblement intentionnel peut néanmoins apparaître, dans un peu plus du tiers des cas nous a-t-il semblé.

4) Les signes de la série parkinsonienne sont fréquents ; c'est ainsi qu'une rigidité de type extra-pyramidale est décrite 18 fois dans les formes sporadiques et 4 fois seulement dans les formes familiales. Cette rigidité s'accompagne souvent d'une akinésie limitée au minimum à l'amimie, plus rarement d'un tremblement de repos.

L'apparition de ces troubles est en général secondaire, au bout de plusieurs années d'évolution, tendant alors à masquer les signes cérébelleux et d'abord une hypotonie éventuelle ; ils peuvent aller jusqu'à les « résorber » complètement, selon l'expression d'Adams, van Bogaert et van der Eecken. Mais il n'en est pas toujours ainsi et la maladie peut débuter sur un mode évoquant la maladie de Parkinson [57, 58] avec apparition secondaire de désordres cérébelleux qui tout au long de l'évolution coexisteront.

Il est enfin des cas extrêmes où l'A.O.P.C. est un diagnostic anatomique chez des patients qui toute leur vie furent considérés comme des parkinsoniens [37, 51, 53, 60]. Ces derniers cas posent des problèmes nosologiques sur lesquels nous reviendrons.

5) Des mouvements anormaux de type divers (myoclonies, mouvements choréiformes, athétosiques, voire balliques) ont été rapportés 4 fois dans les formes sporadiques, 7 fois dans les formes familiales.

6) Enfin, comme on l'a déjà vu, l'examen met parfois encore en évidence des signes traduisant une lésion du neurone périphérique, de la voie pyramidale, des noyaux des nerfs craniens ou des voies les reliant, un certain degré de détérioration.

7) La survie moyenne dans les cas familiaux — à l'exclusion des cas de la deuxième génération des familles [28 et 29] — est de treize ans, dans les cas sporadiques de six ans. Cette différence, pour importante qu'elle soit, ne permet pas de penser à une évolutivité inégale du processus morbide, puisque aussi bien, dans le deuxième groupe de cas, il atteint un groupe de patients plus âgés et sans doute moins résistants aux complications de décubitus.

Ainsi, il est exceptionnel que tout au long de l'évolution le tableau clinique se résume à la symptomatologie cérébelleuse.

B) RESUME NEURO-PATHOLOGIQUE

Les lésions qui ont servi à DÉJERINE et André THOMAS pour définir la maladie sont constituées par des altérations, dans la très grande majorité des cas importantes, des olives bulbaires et des fibres olivo-cérébelleuses ; les olives accessoires sont parfois relativement épargnées ; les noyaux arqués et le système des fibres arcuato-cérébelleuses sont presque toujours touchés et le plus souvent au même degré. De la même façon, les lésions du pont sont la plupart du temps importantes, aussi bien la démyélinisation des fibres ponto-cérébelleuses que la dégénérescence des noyaux. Les lésions du cortex cérébelleux sont plus variables ; les altérations cellulaires vont d'une raréfaction discrète jusqu'à la disparition complète des cellules de Purkinje ; celles des grains sont en règle beaucoup plus modérées, voire inexistantes ; la prédominance des lésions sur le néo-cerebellum ne se vérifie que dans le tiers des cas. L'album est régulièrement démyélinisé.

L'atteinte olivo-ponto-cérébelleuse ne résume jamais le tableau anatomique (la seule exception étant le cas princeps de DÉJERINE et André THOMAS). Il s'y associe trois ordres de lésions. Dans la moelle, les lésions peuvent intéresser les cordons postérieurs, les faisceaux spino-cérébelleux, la voie pyramidale, les colonnes de Clarke et la corne antérieure. L'atteinte cérébelleuse corticofuge peut se poursuivre vers le noyau dentelé avec ou sans dégénérescence du pédoncule cérébelleux supérieur. Le processus morbide peut intéresser le locus niger et les autres formations pigmentées du tronc cérébral (locus cœruleus, noyaux de la réticulée), ainsi que les noyaux gris, surtout le striatum, mais aussi le pallidum, plus rarement le corps de Luys et le thalamus. Citons enfin la possibilité d'une atteinte des noyaux des nerfs crâniens, du cortex des hémisphères cérébraux et des voies optiques.

C) FORME FAMILIALE ET FORME SPORADIQUE

Il est toujours très difficile d'affirmer de tel ou tel cas qu'il est sporadique. La transmission dans les cas familiaux n'est pas univoque ; aussi, avant de conclure à la négativité d'une enquête familiale, faut-il qu'elle soit suffisamment extensive. Très souvent il est difficile, voire impossible, d'après les commémoratifs rapportés, et

même au lit du malade, de se faire une opinion. S'il fallait suivre à la lettre l'avis de Refsum pour lequel il n'est pas de cas certainement sporadique dont on n'a pu soi-même examiner la famille, il est certain que la forme sporadique serait rarissime, sinon inexistante.

La maladie débute, on l'a vu, avec seize années d'écart. Cette différence, pour importante qu'elle soit, peut-elle être tenue pour significative de deux entités distinctes ? On a déjà observé que les cas familiaux peuvent manifester une antéposition ; or, il n'est pas exceptionnel que l'anamnèse d'un cas suggère la possibilité d'une maladie relativement atténuée chez un parent d'une génération précédente, ayant débuté à un âge imprécisé. Dans le calcul de l'âge de début des formes familiales, il n'est donc pas possible d'éliminer totalement l'effet possible d'une antéposition.

Les manifestations anatomo-cliniques de l'A.O.P.C. s'étendent très souvent dans des directions diverses. Les lésions des cas familiaux manifestent une propension vers la moelle. Si l'on ne prend en considération que les cas où coexistent une démyélinisation des cordons postérieurs et des faisceaux spino-cérébelleux (de façon arbitraire certes, mais ces deux lésions ne sont-elles pas celles de la maladie de Friedreich ?), les cas sporadiques avec atteinte médullaire se réduisent à trois : le cas 6 de Rosenhagen [47], le cas de Noica et coll. dont on note l'âge de début singulièrement jeune : dix-sept ans, et notre cas IV [59] qui est précisément celui pour lequel nous n'avons pas de renseignements sur les antécédents familiaux.

D'autre part, 4 seulement des cas sporadiques ne comportent pas de lésions, soit du locus niger, soit des noyaux gris (le cas initial de Déjerine et André Thomas, celui de Guillain, Mathieu et Bertrand, le cas 2 de Critchley et Greenfield et notre même cas IV).

Toutefois, l'extension du processus dans ce sens n'est pas exclusive aux cas sporadiques. On a vu, en effet, que la dégénérescence nigrique n'est pas exceptionnelle dans les cas familiaux, même si elle existe à un moindre degré et ne s'exprime pas aussi souvent cliniquement que dans les autres ; d'autres comportent des lésions du striatum et/ou du pallidum, du thalamus ou du corps de Luys. Le cas 4 d'Adams est particulièrement démonstratif, puisque la clinique permet de penser que les lésions d'une A.O.P.C. familiale ont précédé celles, très sévères, du locus niger et celles, importantes, du pallidum.

Enfin les seuls cas non familiaux avec atteinte du noyau dentelé sont les mêmes cas [47 et 59], c'est dire s'il existe une forte présomption en faveur de leur caractère familial, et un autre cas de Rosenhagen [48] dont la sœur aurait fait une maladie semblable, sans que l'auteur ne tranche de façon catégorique.

Ce qui permet peut-être d'approcher le plus la réalité d'une ou plutôt de maladies familiales distinctes d'une forme probablement « à prédisposition génétique », est une certaine homogénéité des faits à l'intérieur de chaque famille. Celle-ci s'exprime sur un mode variable, déjà dans la tendance qu'a la maladie de débuter au même âge chez les individus d'une même génération, et plus encore par des particularités anatomo-cliniques comme par exemple la démence secondaire dans la famille de CARTER, les troubles psychiques précoces dans celle de CHANDLER, les troubles de la vue dans celles de CARPENTER et de WOODWORTH. Cette même homogénéité se retrouve dans la famille de SCHUT et HAYMAKER qui comporte par ailleurs un véritable éventail de maladies hérédo-dégénératives : dans les 8 cas anatomo-cliniques, 7 avaient des signes de paralysie bulbaire et 7 fois une extension de la dégénérescence au noyau dentelé est signalée.

De toute façon, il serait vain de rechercher une distinction parfaitement tranchée entre deux processus qui dans l'essentiel se traduisent par des lésions communes. Il semble légitime toutefois d'avancer que les formes familiales s'accompagnent dans la quasi-totalité des cas de lésions médullaires du type de la maladie de Friedreich avec parfois des lésions de la corne antérieure, assez souvent des lésions des noyaux dentelés et plus rarement une atteinte du locus niger et des noyaux gris. Les cas sporadiques, eux, s'accompagnent dans la grande majorité des cas de lésions du locus niger et/ou des noyaux gris, plus rarement d'une atteinte de la voie pyramidale pas nécessairement dans la moelle, parfois d'une dégénérescence de la corne antérieure.

Dans ces conditions, on ne peut que convenir avec GREENFIELD de l'individualisation d'une A.O.P.C. « type A (Menzel) ». Celle-ci ne recouvre que les cas familiaux et il faut lui adjoindre une A.O.P.C. sporadique renfermant des cas à peine moins homogènes, au moins sur le plan anatomique, que rien n'empêche d'appeler type Déjerine et André Thomas, pour autant qu'on garde à l'esprit la diffusion de la dégénérescence.

Ainsi, à partir d'un même groupement de lésions, deux entités anatomo-cliniques très voisines se dessinent, en fonction d'associations lésionnelles distinctes. Leur étroite parenté est encore illustrée par la possibilité de cas charnière que représente bien le cas [24]* où au tableau d'une A.O.P.C. familiale s'est secondairement ajouté celui d'une atteinte des formations grises de la base, esssentiellement une atrophie pallido-nigrique, telle qu'il est plus habituel d'observer dans les cas sporadiques.

(*) Malheureusement, seule la moelle cervicale de ce cas fut examinée : il existait une démyélinisation des cordons postérieurs.

PHYSIO-PATHOLOGIE

A) LIMITES DE LA METHODE ANATOMO-CLINIQUE

L'image des lésions est remarquablement monomorphe. Les lésions débutantes ne sont reconnues qu'à partir d'un certain degré de démyélinisation, de raréfaction cellulaire, appréciation subjective et de plus soumise aux aléas de la technique. Cette image est un instantané pris au terme plus ou moins rapide de la maladie. Il est difficile de dater les lésions, même en se fondant sur leur importance, puisque tel système a pu dégénérer plus vite que tel autre. D'autre part, si la dégénérescence en masse d'un système anatomiquement bien défini par le groupement de ses fibres ne peut échapper à l'observateur, il n'en va pas de même quand il s'agit de fibres éparses connectant différents systèmes. Il n'y a pas si longtemps qu'on peut individualiser les fibres grimpantes dans la profondeur du cervelet et encore à l'heure actuelle la dispersion, voire la ténuité, des connexions entre les noyaux gris rendent difficile l'appréciation d'éventuelles lésions à ce niveau.

B) LE POINT DE DEPART DU PROCESSUS

Il a fait l'objet de nombreuses discussions. Rapidement certains auteurs (VAN BOGAERT, BERTRAND, SCHERER) conclurent que la dégénérescence débutait au niveau de la substance blanche dans les prolongements cellulaires. Et certes les comptes rendus histologiques parlent souvent de lésions importantes des axones, alors qu'à leur origine leurs corps cellulaires sont sinon respectés, du moins à peine anormaux. Il a fallu supposer alors que la dégénérescence se poursuivait ensuite de proche en proche jusqu'aux corps des neurones.

On ne peut infirmer cette interprétation. Elle est néanmoins très hypothétique. Il faut répéter ce qu'a de très subjectif l'appréciation comparée de la démyélinisation d'une structure blanche par rapport

aux altérations des cellules d'origine. De plus, rien ne prouve que les lésions axonales ne soient pas précédées par des modifications des corps cellulaires échappant à la microscopie optique.

Les avis diffèrent également en ce qui concerne la structure atteinte en premier au niveau de l'axone. Certains pensent qu'il s'agit de la gaine de myéline (Guillain, Mathieu et Bertrand, 1926 ; van Bogaert et Bertrand, 1929) et que l'affection réalise une démyélinisation vraie, parfois segmentaire ; d'autres estiment que gaine de myéline et axone sont lésés pratiquement en même temps.

Les lésions initiales frappent les neurones du pont, des olives bulbaires et des noyaux arqués. Or ces structures dérivent des bandes cellulaires d'Essick qui n'atteignent la partie ventrale du bulbe et du pont que vers le deuxième-troisième mois de la vie fœtale ; ce sont donc des fibres ontogéniquement tardives. Winkler, en 1923, interpréta l'A.O.P.C. comme une dégénérescence systématisée des formations dérivées des bandes cellulaires d'Essick et du néo-cerebellum. En ce qui concerne cependant ce dernier organe, on a vu que si la prédominance de l'atteinte corticale cérébelleuse à ce niveau est fréquente, elle est loin de représenter une règle. Il est néanmoins indiscutable que le processus morbide atteint préférentiellement des formations de myélinisation tardive, au point que Greenfield dans sa monographie de 1954 a pu comparer le cervelet d'un cas sévère d'A.O.P.C. avec celui d'un nouveau-né et faire remarquer que cette ressemblance se poursuivait au niveau des fibres transverses du pont qui ne sont pas myélinisées à la naissance et des fibres olivo-cérébelleuses qui le sont incomplètement. On peut penser que ces formations tirent leur homogénéité ontogénique de quelque particularité biochimique et que ce même caractère se retrouve lorsque la dégénérescence commence.

Il semble légitime de rapprocher de ces faits embryologiques l'hypothèse selon laquelle l'âge où débute le processus joue peut-être un rôle dans l'allure qu'il prendra plus tard. A cet égard, il n'y a pas d'observation plus évocatrice — à moins qu'on invoque un gène modifiant, ce qui n'est certes pas moins vraisemblable * — que celle de Carpenter et Schumacher (1966). Elle concerne un homme qui précocement, vers l'âge de vingt-cinq ans, développa peu à peu les symptômes habituels d'une A.O.P.C. avec une atrophie optique, confirmée par l'autopsie. Une étude histologique put être pratiquée chez trois enfants de cet homme ** qui avaient débuté leur maladie entre onze et seize mois et dont aucun ne survécut à sa troisième année.

(*) De toute façon les deux hypothèses ne s'excluent pas l'une l'autre.

(**) Deux cas sur trois seulement comportent une étude anatomique du tronc cérébral et de la moelle.

Le tableau anatomique était très différent : il s'agissait d'une atrophie extrêmement sévère des trois couches de la corticalité cérébelleuse sans atteinte olivaire ni pontique.

En 1902, Gowers définissait l'abiotrophie comme « une lente dégénérescence d'éléments nerveux ayant une fonction commune, dégénérescence limitée à eux mais s'étendant à leur totalité ». Il faut avouer que la formule reste valable et qu'il n'est guère possible de la préciser.

C) LE MODE D'EXTENSION DU PROCESSUS ET LE PROBLEME DE LA DEGENERESCENCE TRANSYNAPTIQUE

Une maladie dégénérative affectant plusieurs maillons d'un système, plusieurs système différents, procède-t-elle de façon concomitante, diverses catégories de neurones étant atteintes sur le même mode et selon une chronologie variable, ou bien les lésions de tel groupe neuronal entraînent-elles par elles-mêmes celles de tel autre groupe relié anatomiquement ?

De nombreux auteurs, dont beaucoup de l'école française, ont considéré l'atteinte de la corticalité cérébelleuse au cours de l'A.O.P.C. comme transynaptique, secondaire à la dégénérescence des afférences. La réalité du phénomène, considéré dans son seul aspect morphologique, ne fait pas de doute et de nombreux exemples en ont été rapportés depuis Minkowski (1920); le plus classique est celui de la dégénérescence du corps genouillé externe après section du nerf optique.

Toutefois, la fréquence du phénomène est impossible à préciser, de même que les délais dans lesquels il se réalise. On s'accordait généralement pour penser qu'il lui fallait beaucoup de temps, mais récemment des études ultra-structurales ont démontré la précocité des altérations neuronales dans le corps genouillé externe du singe après section du nerf optique ; ces mêmes études rapportent des aspects lésionnels qui distingueraient la dégénérescence transynaptique de la chromatolyse primaire.

Même si la nature du processus nous échappe et s'il est rapide de définir la dégénérescence transynaptique antérograde comme une atrophie de non-utilisation, il reste que pour le maintien du fonctionnement normal d'un neurone la nécessité d'une activité entretenue par des stimulations est un fait ayant reçu la confirmation d'expériences nombreuses. Dans cette perspective, il semble logique d'admettre avec Greenfield (1958) qu'une dégénérescence transynaptique a d'autant

plus de chances de se produire que la fibre lésée représente la principale ou l'unique afférence du neurone en question. Dès lors se pose le problème longtemps discuté des articulations de la corticalité cérébelleuse et en particulier de celle des fibres grimpantes.

Dans leur livre récent : « The cerebellum as a neuronal machine » (1967), Eccles, Ito, Szentagothai révisent la question. Ils rappellent que les fibres moussues ont été identifiées comme venant des faisceaux spino-cérébelleux (Miskolczy, 1931), des noyaux du pont (Snider, 1936), et plus récemment confondues encore avec les afférences réticulo-cérébelleuses (Szentagothai, 1962) et celles du noyau cunéen externe (Grant, 1962). La fibre moussue se divise rapidement et forme des synapses avec de nombreux grains. L'identification des fibres grimpantes fut plus difficile. Les données récentes (Szentagothai et Rajkovits, 1959) permettent cependant de les confondre avec les fibres originaires des olives bulbaires. De plus, la fibre grimpante se termine en s'articulant avec très probablement une seule cellule de Purkinje. Ceci est conforme à l'électro-physiologie qui mit en évidence, dès 1940 (Brodal), une projection précise des influx olivaires sur le cortex cérébelleux contrastant grandement avec la projection diffuse des fibres moussues.

Les partisans de la dégénérescence transynaptique dans l'A.O.P.C. pourraient tirer argument de ces données anatomiques, puisqu'elles suggèrent que les cellules de Purkinje sont davantage soumises au risque d'une dégénérescence de ce type et que l'atteinte de l'écorce cérébelleuse prédomine en règle largement à ce niveau. Mais il faut observer que les processus reconnus comme corticofuges (atrophie cérébelleuse familiale type Holmes, atrophie cérébelleuse corticale tardive type Pierre Marie-Foix et Alajouanine) montrent la même tendance, même si à un degré moindre. Aussi la multiplicité des afférences arrivant sur chaque grain ne nous semble-t-elle pas constituer un argument très solide, expliquant l'épargne relative des grains dans l'A.O.P.C., en faveur de la dégénérescence transynaptique du cortex cérébelleux.

Des doutes ont déjà surgi (cf. Critchley et Greenfield, Adams, van Bogaert et van der Eecken) quant à la nature transynaptique de l'atrophie de la couche de Purkinje dans certains cas d'A.O.P.C. L'intensité de leur atteinte ne peut pas ne pas surprendre lorsque les afférences offrent l'évidence de lésions modérées (cas 4), *a fortiori* relativement discrètes (cas 3 de Carter, cas II 3 de Chandler par exemple).

D'autre part, puisque l'on admet qu'en optique la dégénérescence abiotrophique commence dans le prolongement cellulaire, la présence de formations en torpille sur un axone purkinjien tendrait à faire

considérer son atteinte, pour autant qu'on puisse préciser la normalité du corps cellulaire dont il est issu, comme primitive. Dans un cas de ROSENHAGEN, les formations en torpille sont extrêmement nombreuses, alors que la couche des cellules de Purkinje n'est pas lésée. De même, lorsque l'observateur apprécie globalement les lésions, il est souvent frappé par le contraste entre une atteinte corticofuge sévère et des anomalies mineures des cellules de Purkinje. Il faut cependant reconnaître que ces observations n'ont qu'un faible intérêt dans la mesure de notre ignorance des phénomènes qui marquent le début, et même le cours évolutif, des processus de dégénérescence abiotrophique et transynaptique : on ne peut en effet déduire en toute certitude de la constatation sur un axone purkinjien d'une déformation en torpille avec une cellule d'origine d'apparence normale en microscopie optique, que le processus débute dans le prolongement cellulaire et que cet aspect caractérise plus un mode dégénératif qu'un autre.

Notre cas III mérite plus ample discussion ici. L'asymétrie des lésions cérébelleuses sous-corticales était d'une netteté bien plus grande que celle que l'on peut observer de temps à autre dans les processus dégénératifs, tout au moins au niveau de l'album cérébelleux. Au point qu'on a d'abord mis en doute la nature purement dégénérative de la démyélinisation des deux hémisphères cérébelleux. Le bloc fut repris plusieurs fois : il a été impossible de mettre en évidence une lésion unilatérale associée d'autre nature, en particulier vasculaire. Dès lors, pourquoi la disparition des cellules de Purkinje était-elle parfaitement homogène d'un hémisphère à l'autre ? Il est difficile de comprendre ce fait autrement qu'en admettant une atteinte primitive pure ou associée de la corticalité cérébelleuse. Toutefois, cette argumentation n'a de valeur que si l'on admet l'asymétrie de la démyélinisation au niveau de l'album cérébelleux comme étant en rapport, au moins en partie, avec une inégalité des lésions des fibres grimpantes. Certes, dans ce cas, l'atteinte olivaire était légèrement asymétrique, mais il reste, qu'avec les techniques histologiques utilisées, nous ne pouvons affirmer que dans ce cas, les afférences des cellules de Purkinje étaient lésées différemment d'un côté à l'autre.

Il n'est certes pas question de nier l'existence d'une dégénérescence transynaptique dans le cadre de l'A.O.P.C., mais il semble que son importance a été exagérée par les tenants d'une nosologie trop précise, soucieux de séparer par son intermédiaire, trop strictement, atrophie cérébellopète et cérébellofuge.

Il faut signaler enfin quelques cas où une atteinte des fibres fronto-pontines ou temporo-pontines dans la capsule interne, le pédoncule ou le pont, fut rapportée. GREENFIELD la considère comme une dégénérescence transynaptique rétrograde. Le processus semble a priori

plus difficile à comprendre. Lui aussi fut observé initialement au niveau des voies optiques ; or, dans le nerf optique existent très probablement des fibres rétinopètes ; leur atteinte pourrait expliquer une dégénérescence rétinienne dont la nature ne serait donc pas rétrograde. Il n'est pas impossible qu'un fonctionnement irrégulier, peut-être excessif, dû à l'absence d'influx inhibiteurs centraux ou bien périphériques, soit aussi dommageable pour la cellule nerveuse que le manque d'influx excitateurs. Mais ces considérations, purement hypothétiques, sortent de notre sujet.

D) LE PROBLEME DU PARKINSONISME DANS L'A.O.P.C. LIMITES DE LA METHODE EXPERIMENTALE

Les expériences d'ablation ou destruction limitées, d'excitation des structures en cause dans l'affection étudiée ne reproduisent que de loin les conditions de la maladie dont les effets se font sentir de façon lente, progressive et d'un seul tenant.

Dès que la maladie touche diverses structures réunies dans un même système physiologique et plus encore quand elle lèse différents systèmes à fonction générale identique, elle s'exprime par une somme pas seulement anatomique, mais aussi physiologique, différente de la simple addition de désordres élémentaires. L'A.O.P.C., lorsque la dégénérescence s'étend à d'autres systèmes, en particulier nigro-strié, en fournit un exemple. MATHIEU et BERTRAND, dans un article de 1929 où ils défendent la production des phénomènes de rigidité dans l'A.O.P.C. par la disparition du contrôle qu'exercent les afférences cérébelleuses, hypothèse qui n'a pas été confirmée comme on l'a déjà vu, émettent par ailleurs des idées intéressantes. Ils pensent que des lésions, d'ordinaire pas assez importantes pour se manifester, se révèlent néanmoins en clinique grâce à leur association avec d'autres lésions. Leurs troisième et quatrième hypothèses sont des corollaires du principe inclus dans cette idée ; elles ont trait à la possibilité d'une répercussion fonctionnelle, et peut-être à la longue anatomique, d'un système lésé sur les systèmes voisins travaillant en association avec lui. Ils sont d'ailleurs plus précis et se risquent davantage, probablement pour renforcer l'hypothèse d'une cause cérébelleuse à la rigidité de leurs cas. Quoi qu'il en soit, le principe mérite d'être retenu, même si sa traduction dans les faits demeure mystérieuse, qu'il s'agisse ou non de dégénérescence transynaptique en chaîne. Ils concluent : « Il faut tenir compte, dans l'interprétation anatomo-clinique et physiologique, d'un symptôme ou d'une lésion, des réactions à distance précoces ou tardives ; elles sont peut-être d'abord fonctionnelles, puis plus

tard anatomiques, c'est-à-dire enfin seulement décelables par nos moyens histologiques. » Le tableau clinique n'est que le résultat de l'adaptation à divers niveaux du système nerveux dans sa totalité à l'exclusion d'un ou de plusieurs chaînons.

Adams, van Bogaert et van der Eecken expriment des idées du même ordre dans leur article (1961) où ils rapportent 3 cas de dégénérescence nigrique s'étant étendue dans le sens strié et deux fois cérébello-ponto-olivaire qu'ils opposent à un cas d'A.O.P.C. familiale dont la symptomatologie cérébelleuse fut secondairement remplacée par une rigidité. Ils concluent que la lésion nigrique « bloque » les manifestations cliniques des altérations putaminales, pallidales, luysiennes et olivo-ponto-cérébelleuses. De fait, on l'a déjà vu, les signes extra-pyramidaux tendent habituellement à dominer le tableau clinique, jusqu'à le résumer. Les 2 cas [57, 58] démontrent cependant qu'il n'en est pas toujours ainsi.

Ces divergences illustrent probablement le grand nombre de combinaisons possibles entre les diverses anomalies anatomiques ou fonctionnelles d'une part et les possibilités de nouvelle organisation offertes par les structures épargnées d'autre part. Elles incitent à la plus grande prudence dans l'interprétation des faits anatomo-cliniques rencontrés dans les maladies dégénératives affectant plusieurs systèmes.

E) L'APPORT DE LA PATHOLOGIE COMPAREE

Il est mince. Il n'est peut-être pas sans intérêt cependant de rapporter l'opinion d'Innes et Saunders (1962) pour qui tous les cas rapportés, familiaux ou non, d'A.O.P.C. chez le chat, espèce animale ayant fait l'objet du plus grand nombre de publications d'atrophies cérébelleuses, peuvent rentrer dans le même schéma général. Les variations tiennent à la sévérité et non à la nature du trouble, au moment de la vie fœtale où le processus débute. La symptomatologie apparaît en général dès que le chaton commence à marcher. La marche se fait en zigzags avec des pas inégaux et un élargissement du polygone de sustentation. Il existe un tremblement de la tête, du cou et du tronc. Le saut et le grimper sont maladroits. Aveuglé, son ataxie s'aggrave. L'oculo-motricité est normale. Il n'y a pas de nystagmus. A l'examen neuro-pathologique, les lésions affectent les trois couches de la corticalité cérébelleuse, surtout au niveau de l'hémisphère et de la partie orale du vermis ; les olives bulbaires et le pont sont atrophiques ; les noyaux cérébelleux sont préservés. Brouwer (1934, 1942) insistait sur l'uniformité clinique en dépit de la variabilité de l'atteinte anatomique, ce qui n'est pas pour surprendre.

NOSOLOGIE

A) ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE FAMILIALE ET HEREDO-DEGENERESCENCE SPINO-CEREBELLEUSE

Les lésions médullaires de l'A.O.P.C. familiale, on l'a vu, l'apparentent à la maladie de Friedreich. Les liens entre l'A.O.P.C. et les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses sont on ne peut mieux illustrés par la famille, déjà souvent citée, de Schut et Haymaker. L'intérêt de cette observation est tel qu'elle mérite qu'on s'y attarde.

Gray et Oliver (1941), puis Schut (1950) avaient examiné les membres d'une famille descendant d'un émigrant hollandais aux Etats-Unis. Il était ataxique et avait transmis la maladie à quatre filles dont deux eurent une descendance américaine affectée ; une troisième branche hollandaise fut atteinte. Quarante-huit membres des cinq premières générations furent ataxiques dont vingt-deux furent soit examinés par les auteurs, soit vus en consultation hospitalière. La maladie semble s'être transmise sur un mode dominant car aucun enfant de parents sains ne fut atteint. Dès la troisième génération, le processus morbide s'était différencié en plusieurs types. Le premier ressemblait à la maladie de Friedreich avec un début avant vingt ans ; le second se rapprochait plutôt d'une atrophie cérébelleuse héréditaire avec soit des troubles sévères de la coordination et des réflexes normaux (groupe 2 *a*), soit une incoordination moins importante et des réflexes exagérés (groupe 2 *b*); le troisième pouvait être rattaché à la paraplégie familiale type Strumpell-Lorrain. Ces différents types tendaient à se grouper dans des familles séparées. Dans presque tous les cas, il existait une dysarthrie et une dysphagie.

Un cas fut vérifié dans le groupe I montrant une combinaison d'A.O.P.C. et de lésions médullaires type Friedreich. Deux cas de type 2 *a* avaient des lésions identiques ; dans deux autres (2 *b*), le pont était presque normal dans un cas, normal dans l'autre, la dégénérescence cérébelleuse était irrégulièrement répartie, celle de la moelle n'existait que dans un cas et limitée aux faisceaux spino-cérébelleux.

Dans tous les cas, les olives bulbaires étaient sévèrement appauvries en cellules, de même que le noyau du XII, le noyau dentelé et souvent l'ambigu. Au total, 8 cas furent vérifiés montrant des combinaisons variables de lésions du type de l'A.O.P.C., de l'atrophie cérébelleuse corticale primitive, de l'atrophie cérébello-olivaire, et d'autre part, une atteinte médullaire et des dernières paires crâniennes rappelant de très près la maladie de Friedreich.

De tels faits parlent pour eux-mêmes. Remarquons simplement que les difficultés pour identifier avec précision sur le plan nosologique certains cas ne concernent pas seulement le clinicien, mais aussi le neuro-pathologiste. Il en est ainsi par exemple du cas 4 de Rosenhagen que Greenfield considère finalement, après hésitations, comme une maladie de Friedreich.

B) ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE ET ATROPHIE CORTICALE CEREBELLEUSE PRIMITIVE

Qu'il s'agisse de la forme familiale décrite par Holmes ou de la maladie sporadique de Marie, Foix et Alajouanine, dont les lésions anatomiques sont identiques, les rapports sont étroits. On vient de voir que dans la famille de Schut, l'atteinte pouvait être limitée au système cérébello-olivaire. Il est d'autres cas familiaux où l'atteinte pontique reste très limitée [11, 14, 25, 26].

Parce que dans les cas initiaux la dégénérescence olivaire prédominait sur la lame dorsale et la dégénérescence corticale sur la partie supérieure du vermis et de l'hémisphère, et que ce fait fut retrouvé plusieurs fois par la suite, l'atteinte olivaire est souvent considérée comme secondaire à une dégénérescence transynaptique rétrograde. Mais certains cas ne comportent pas d'atteinte olivaire, ou au contraire des lésions diffuses, ou une atteinte des lames ventrales.

La tendance à survenir plus tard et à durer plus longtemps que l'atrophie type Menzel permet de la distinguer cliniquement de celle-ci, mais non la détérioration intellectuelle nous a-t-il semblé. Dans l'ensemble, le processus garde une moindre extension dans l'atrophie cérébello-olivaire, avec toutefois une atteinte assez fréquente du noyau dentelé. De la même façon, cliniquement il est rare de pouvoir mettre en évidence comme dans l'A.O.P.C. des signes témoignant de lésions extra-cérébelleuses. Il reste que certains cas sont difficiles à classer, comme par exemple les cas [25, 26] de ce travail.

Les rapports de ce type d'atrophie avec celle des éthyliques sortiraient du cadre de cette étude.

C) ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE ET ATROPHIE NIGRO-STRIEE

Par le terme d'atrophie nigro-striée, il faut entendre des cas se présentant cliniquement comme une maladie de Parkinson essentiellement rigide et anatomiquement avec, outre une dégénérescenc nigrique, une atteinte du striatum et/ou du pallidum, voire une atteinte plus diffuse encore des noyaux gris de la base, en tout cas plus importante que celle qu'il n'est pas rare de constater dans la maladie de Parkinson idiopathique.

On a déjà vu que dans 2 cas d'ADAMS, VAN BOGAERT et VAN DER EECKEN, cette atteinte s'associait à une A.O.P.C. nette dans un cas, ébauchée dans l'autre, et qu'un quatrième cas familial d'A.O.P.C. avait extériorisé secondairement une atrophie nigrique et pallidale.

On peut en rapprocher les cas [37 et 51] ; dans le premier, à l'A.O.P.C. de découverte anatomique s'ajoutait, outre une atteinte nigrique sévère, une atrophie du putamen, du pallidum, du locus cœruleus et de la substance de Reichert. Le second cumulait une dégénérescence nigrique, une A.O.P.C. avec des lésions olivaires modérées, une atteinte discrète des cellules pallidales et thalamiques.

Dans notre cas V [60] où l'A.O.P.C. fut également une surprise de l'examen anatomique, la dégénérescence nigrique ne s'étendait pas au diencéphale et il faut donc le considérer comme une A.O.P.C. dont les manifestations cérébelleuses furent « bloquées » dès le début par l'atteinte du locus niger.

D) ATROPHIE OLIVO-PONTO-CEREBELLEUSE ET SYNDROME DE SHY ET DRAGER

En 1960, SHY et DRAGER rapportaient 2 cas d'hypotension orthostatique idiopathique s'étant accompagnés d'autres désordres du système nerveux autonome et de signes neurologiques qui répondaient dans le cas vérifié à des lésions d'allure dégénérative, bilatérale et symétrique, touchant les noyaux gris, les formations pigmentées du tronc cérébral, le système olivo-ponto-cérébelleux et la moelle. Depuis, 7 cas anatomo-cliniques ont été publiés (ISIDA et FUKAI, 1962 * ;

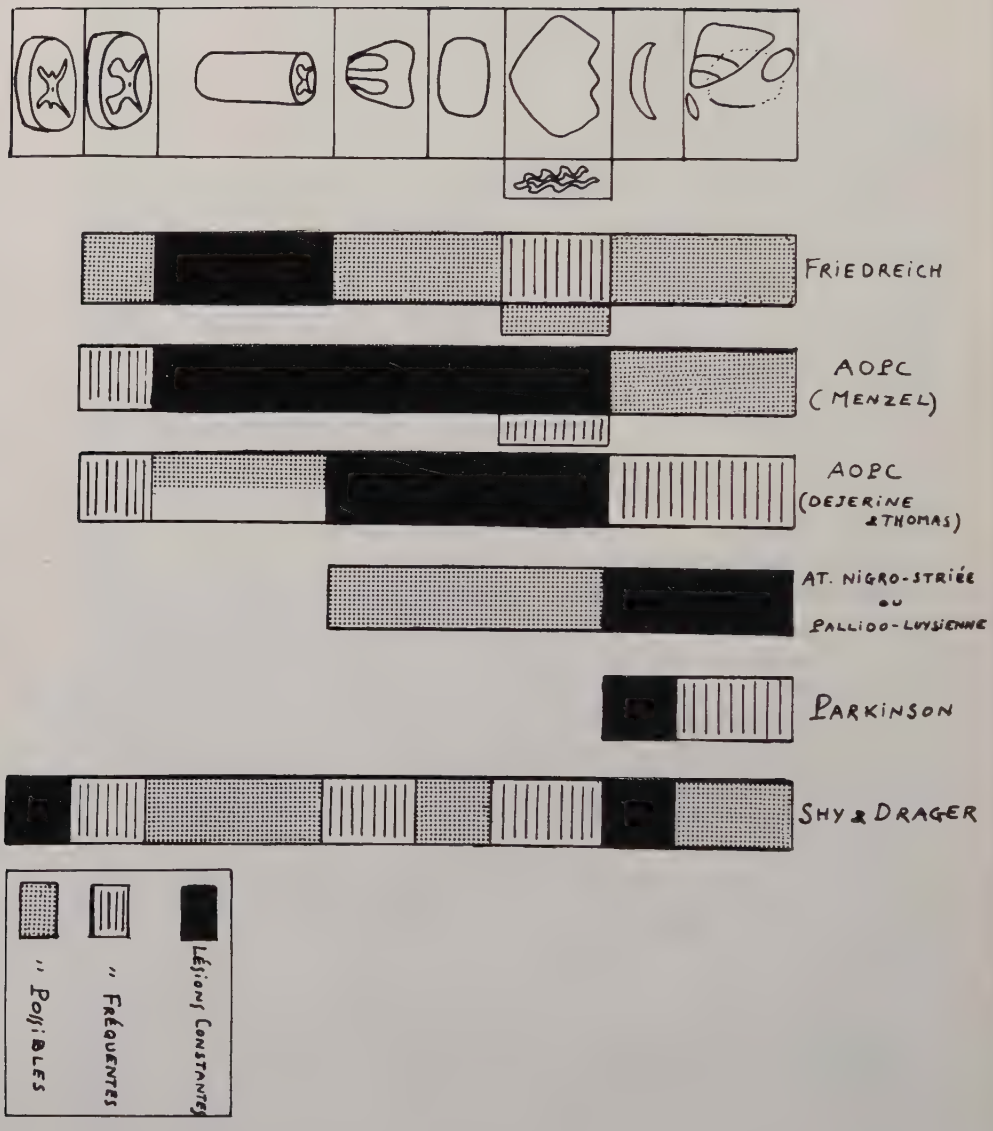
(*) Ce cas est publié comme A.O.P.C. sans examen anatomique de la moelle ; mais la clinique et les lésions sus-médullaires rapportées doivent le faire considérer comme un syndrome de Shy et Drager.

Fichefet et coll., 1965 ; Johnson et coll., 1966 ; Nick et coll., 1967 ; Schwarz, 1967). Par ailleurs, Shy et Drager, Schatz et coll. (1963), Thomas et Schirger (1963), reprenant des séries de cas d'hypotension orthostatique idiopathique, relevèrent la grande fréquence avec laquelle ces malades extériorisaient, en général secondairement, des désordres neurologiques non en rapport avec le dysfonctionnement du système nerveux autonome.

La confrontation de ces données permet d'esquisser le tableau d'une maladie évoluant de façon progressive avec adjonction successive de divers symptômes. La maladie commence, le plus souvent au début de la cinquième décade, par des troubles du système nerveux autonome, pas nécessairement l'hypotension orthostatique elle-même, mais plutôt une impuissance, une intolérance à la chaleur. Puis les premiers troubles posturaux apparaissent, semblables à ceux de toute hypotension orthostatique, quelle qu'en soit la cause. Ces troubles vont en augmentant avec souvent une aggravation de la chute de la tension artérielle lors du passage à la position debout, sans accélération du pouls. Enfin apparaissent des troubles d'allure parkinsonienne, des signes pyramidaux, cérébelleux, de la corne antérieure, et parfois une atteinte des nerfs crâniens.

Anatomiquement se dégage le tableau d'une affection touchant plusieurs systèmes moteurs : les noyaux gris, essentiellement le putamen, le locus niger et souvent les autres formations pigmentées du tronc cérébral, les cornes antérieures et surtout latérales de la moelle, parfois les ganglions sympathiques et les noyaux du tronc cérébral, enfin le système olivo-ponto-cérébelleux. Sur 8 cas, l'atteinte de celui-ci est signalée 4 fois et dans 2 cas elle était très sévère ; dans 2 autres cas existaient des lésions limitées à l'axe olivo-cérébelleux. Les rapports entre le syndrome de Shy et Drager, maladie dégénérative, parfois familiale (Lewis, 1962), dont l'originalité est constituée par les désordres du système nerveux autonome et l'A.O.P.C. ou l'atrophie olivo-cérébelleuse sont donc évidents.

On trouvera page suivante le résumé schématique des lésions dans quelques affections dégénératives.


FRIEDREICH
AOPC
(MENZEL)
AOPC
(DEJERINE
& THOMAS)
AT. NIGRO-STRIÉE
OU
PALLIDO-LUYSIENNE
PARKINSON
SHY & DRAGER
LÉSIONS CONSTANTES
" FRÉQUENTES
" POSSIBLES

CONCLUSIONS

L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse est connue depuis le travail de Déjerine et André Thomas (1900). Avant eux, Menzel (1891) avait décrit une affection familiale comportant des lésions des olives bulbaires, des noyaux du pont, des pédoncules cérébelleux moyens et de la corticalité cérébelleuse. Depuis, les observations rapportées ont mis en évidence la fréquence des lésions associées et la possibilité de formes de passage entre l'A.O.P.C. et d'autres affections dégénératives.

1) Nous rapportons 5 cas anatomo-cliniques d'A.O.P.C. :

a) Quatre cas sporadiques présentaient des symptômes de type parkinsonien. Dans le cas I, ceux-ci apparurent secondairement après le syndrome cérébelleux statique ; dans les cas II et III, ils étaient présents dès le début de la maladie et évoluèrent parallèlement aux signes cérébelleux ; dans le cas V, ils les masquèrent et l'A.O.P.C. fut une surprise de l'examen anatomique. Ces 4 cas comportaient des lésions nigriques, associées à des lésions putaminales (cas I et II) et de la corne antérieure de la moelle (cas I, II et V).

b) Le cas IV est bien distinct, cliniquement par l'existence de signes témoignant d'une atteinte du neurone périphérique, de troubles de la sensibilité arthrocinétique, d'une détérioration intellectuelle franche et anatomiquement par l'association à l'A.O.P.C. de lésions médullaires du type de la maladie de Friedreich et d'une atteinte du noyau dentelé, sans participation des formations pigmentées du tronc cérébral ni des noyaux gris. Nous n'avons pas de renseignements d'anamnèse sur la famille ; une enquête est en cours.

2) Nous avons confronté ces constatations aux faits dégagés de l'étude de 32 cas anatomo-cliniques familiaux et de 23 cas sporadiques publiés par d'autres auteurs. L'A.O.P.C., familiale ou non,

s'exprime cliniquement pour l'essentiel par le même tableau de désordres cérébelleux, plus statiques que cinétiques, qu'elle partage avec d'autres processus atrophiques limités au cervelet :

a) Lorsqu'elle survient dans un contexte familial, elle débute au cours de la troisième décade ; elle associe parfois au syndrome cérébelleux les signes d'une atteinte médullaire, un désordre de la motilité oculaire, un affaiblissement intellectuel, plus rarement des mouvements anormaux ou une rigidité.

Anatomiquement, à l'A.O.P.C. s'ajoutent de façon presque constante (29 cas sur 32) des lésions médullaires type maladie de Friedreich, souvent des lésions de la corne antérieure (13 cas) et du noyau dentelé (16 cas), rarement du locus niger (4 cas) et des noyaux gris (4 cas). Un déterminisme génétique variable et probablement très complexe imprime volontiers certains traits originaux au tableau de telle ou telle famille, qu'il s'agisse d'une démence, d'une atrophie optique, de l'atteinte des noyaux bulbaires ou dentelés.

b) Dans sa forme sporadique, l'affection commence au début de la cinquième décade ; les signes extra-pyramidaux sont très fréquents (18 cas sur 23); ils s'y ajoutent parfois des signes pyramidaux (6 cas), des mouvements anormaux (4 cas), un nystagmus (8 cas); l'affaiblissement intellectuel semble moins prononcé.

Anatomiquement, l'homogénéité de ces observations semble à peine moins nette que dans la forme précédente. Il convient de souligner la fréquence des altérations nigriques signalées dans 19 cas et l'extension fréquente des lésions vers les noyaux gris. Une atteinte médullaire portant notamment sur la corne antérieure est signalée dans 5 observations.

Ainsi coexistent deux aspects d'une même affection qui, lors de l'examen anatomique, ne se résument pratiquement jamais à l'atteinte olivo-ponto-cérébelleuse. La forme familiale, il vaudrait mieux dire les formes familiales, se distinguent par leurs lésions médullaires. Elles correspondent à la forme isolée par Greenfield sous le nom de « type Menzel ». La forme sporadique décrite par Déjerine et André Thomas se caractérise par l'existence plus fréquente de lésions dégénératives nigriques et striées avec diverses formes de passage vers les affections extra-pyramidales. La distinction entre ces deux formes perd toutefois son caractère tranché au niveau de ces dernières lésions, alors qu'elle le garde pour les lésions médullaires. Celles-ci en effet ne s'observent pas dans les cas sporadiques, tout au moins sous la forme d'une dégénérescence combinée des cordons postérieurs et du ou des faisceaux spino-cérébelleux.

3) Les lésions initiales se situent au niveau de formations ayant une origine et un développement ontogénique communs ; il s'agit de formations olivaires et pontiques à destinée cérébelleuse. La nature du processus reste obscure. L'hypothèse selon laquelle il débuterait dans le prolongement cellulaire semble fragile. La façon dont il s'étend est tout aussi hypothétique. S'il est concevable qu'une lésion anatomique puisse faire sentir ses effets très à distance d'elle, il nous a paru plus discutable de faire intervenir d'autres processus, notamment du type dégénérescence transynaptique, pour expliquer les atteintes très étendues et dispersées de certains cas. Il semble plus vraisemblable que le processus dégénératif puisse affecter parallèlement non seulement des formations à distance comme les cornes antérieures, mais aussi des structures en rapport anatomique plus étroit avec le système olivo-pontique, comme les formations grises de la base ou la corticalité cérébelleuse.

4) L'A.O.P.C. comporte ainsi des analogies avec d'autres maladies dégénératives, étroites quand il s'agit de la maladie de Friedreich et de certaines atrophies nigro-striées, à peine plus lâches avec les atrophies cérébelleuses corticales. En pathologie nerveuse dégénérative, l'atteinte du système olivo-ponto-cérébelleux s'observe en partie ou en tout dans des affections diverses. Ce secteur de la pathologie apparaît comme un continuum au sein duquel les lésions de ce système ne représentent qu'un élément parmi d'autres. La maladie d'individualisation la plus récente, le syndrome de Shy et Drager, représente ainsi un très bon exemple de dégénérescence, très probablement en partie concomitante, de structures allant des formations végétatives de la moelle jusqu'aux noyaux gris, en passant par les formations intéressées par l'A.O.P.C.

Il est probable que des études anatomo-cliniques ultérieures mettront en évidence de nouveaux exemples de formes de passage reliant telle et telle maladie dégénérative.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Adams (R.D.), van Bogaert (L.), van der Eecken (H.). — Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées. (*Psychiatr. Neurol.*, Basel, 1961, 142, 4, 219-259.)

Aring (C.D.). — Degenerescence of the basal ganglia associated with olivo-ponto-cerebellar atrophy. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, 1940, 92, 4, 448-470.)

Aubry (M.), Pialoux (P.). — Maladies de l'oreille interne et oto-neurologie. (Paris, Masson édit., 1957.)

Brodal (A.). — Experimentelle Untersuchungen über die olivo-cerebellare lokalisation. (*Ztschr. Ges. Neurol. Psychiat.*, 169, 1, 153.)

Carpenter (S.), Schumacher (G.A.). — Familial infantile cerebellar atrophy associated with retinal degeneration. (*Arch. Neurol.*, 1966, 14, 82-94.)

Carter (H.R.), Sukavajana (C.). — Familial cerebello-olivary degeneration with late development of rigidity and dementia. (*Neurology*, 1956, 6, 12, 876-884.)

Chandler (J.H.), Bebin (J.). — Hereditary cerebellar ataxia : olivo-ponto-cerebellar type. (*Neurology*, 1956, 6, 3, 187-195.)

Critchley (H.), Greenfield (J.G.). — Olivo-ponto-cerebellar atrophy. (*Brain*, 1948, 71, 4, 343-364.)

Déjerine (J.), Thomas (A.). — Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. (*Nouv. Icon. Salpêt.*, 1900, 13, 330-370.)

Eccles (J.C.), Ito (M.), Szentagothai (J.). — The cerebellum as a neuronal machine. (Springer-Verlag ed., Berlin, Heidelberg, New York, 1967.)

Esser (A.H.). — Een patiente met olivo-ponto-cerebellaire atrofie. (*Nederl. T. Geneesk.*, 1964, 108, 1909.)

Fickler (A.). — Klinische und pathologische-anatomische beitrag zuden eerkrankungen des Kleinhirns. (*Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1911, 41, 306-375.)

Gallemaerts (V.), Kleyntjens (F.), Cloetens (W.). — Hérédo-ataxie de P. Marie. (*J. Belg. Neurol. Psychiat.*, 1939, 39, 667-675.)

Geary (J.R.), Earle (K.M.), Rose (A.S.). — Olivo-ponto-cerebellar atrophy. (*Neurology*, 1956, 6, 218.)

Gerstenbrand (F.), Weingarten (K.). — Beitrag zum problem der systematrophien des Kleinhirns. (*Wien. Klin. Wschr.*, 1962, 74, 702.)

Greenfield (J.G.). — The spino-cerebellar degenerations. (Oxford, Blackwell Sc. Public., 1954.)

Guillain (G.), Mathieu (P.), Bertrand (I.). — Etude anatomo-clinique sur deux cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec rigidité. (*Ann. de Méd.*, 1926, 20, 5, 417-459.)

Guillain (G.), Bertrand (I.), Godet-Guillain (Mme J.). — Indépendance nosographique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse et de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. (*Bull. Acad. Méd.*, 1942, 126, 5 et 6, 95-97.)

Hassin (G.B.), Harris (T.H.). — Olivo-ponto-cerebellar atrophy. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1936, 35, 1, 43-63.)

Hassin (G.B.). — Marie's ataxie (olivo-ponto-cerebellar atrophy). (*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1937, 37, 137.)

Innes (J.R.M.), Saunders (L.Z.). — Comparative neuropathology. (New York, London, Academic Press, 1962.)

Johnson (R.H.), Lee (G. de J.), Oppenheimer (D.R.), Spalding (J.M.K.). — Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermedio-lateral colown degeneration. A report of two cases with autopsies. (*Quart. J. Med.*, 1966, 35, 138, 276-292.)

Keiller (W.). — Four cases of olivo-ponto-cerebellar atrophy giving a history of heredity with three autopsies. (*Southern Med. J.*, 1926, 19, 7, 518-522.)

Ley (R.A.). — Sur l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse familiale. (*J. Belg. Neurol. Psychiat.*, 1947, 47, 5, 287-297.)

Luthy (F.). — Der locus coeruleus bei der olivo-ponto-cerebellaren atrophie. (*Arch. f. Psychiat. Nervenkr.*, 1958, 197, 4, 327-337.)

Mathieu (P.), Bertrand (I.). — Etudes anatomo-cliniques sur les atrophies cérébelleuses. (*Rev. Neurol.*, 1929, 1, 5, 721-765.)

Menzel (P.). — Beitrag zur Kenntniss der hereditären ataxie und Kleinhirnatrophie. (*Arch. f. Psychiat. Nervenkr.*, 1891, 22, 6, 160-190.)

Messing (Z.). — Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse dans un cas de maladie de Parkinson. (*Rev. Neurol.*, 1930, 1, 3, 498-499.)

Nick (J.), Contamin (F.), Escourolle (R.), Guillard (A.), Marcantoni (J.P.). — Hypotension orthostatique idiopathique avec syndrome neurologique complexe à prédominance extra-pyramidale. Etude anatomo-clinique d'un cas. (*Rev. Neurol.*, 1967, 116, 3, 213-227.)

Noica (D.), Nicolesco (J.), Banu (E.). — Contribution à l'étude de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. (*Rev. Neurol.*, 1936, 66, 3, 285-306.)

Pierret (M.). — Note sur un cas d'atrophie périphérique du cervelet avec lésion concomitante des olives bulbaires. (*Arch. de Physiol. Norm. et Path.*, 1871, 72, 4, 6, 765-770.)

Popp (C.), Gruner (J.E.). — Dégénérescence nigro-pontine. Hypertonie parkinsonienne à évolution subaiguë. (*Rev. Neurol.*, 1962, 106, 1, 43-49.)

Recondo (J.J. de). — Sur quelques cas anatomo-cliniques d'atrophie cérébelleuse associée à des dégénérescences systématisées (cordons postérieurs, voies d'association, système pallido-nigrique), avec une digression sur les modalités de la paralysie des mouvements conjugués oculaires. (*Thèse*, Paris, 1964.)

Rosenhagen (H.). — Die primäre atrophie des bruckenfusses und der unturen oliven. (*Archiv. f. Psychiat. Nervenkr.*, 1943, 116, 1, 163-228.)

Royet (H.), Collet (J.). — Sur une lésion systématisée du cervelet et de ses dépendances bulbo-protubérantielles. (*Arch. de Neurol.*, 1893, 26, 81, 353-374.)

Scherer (H.J.). — Extrapyramidale störungen bei der olivo-ponto-cerebellaren atrophie. (*Z. f. die G. Neurol. u. Psychiat.*, 1933, 145, 406-419.)

Sigwald (J.), Lapresle (J.), Raverdy (P.), Recondo (J.). — Atrophie cérébelleuse familiale avec association de lésions nigériennes et spinales. (*Rev. Neurol.*, 1963, 109, 5, 571-573 ; — *Presse Méd.*, 1964, 72, 10, 557-562.)

Schwarz (G.A.). — The orthostatic hypotension. Syndrome of Shy-Drager. (*Arch. of Neurol.*, 1967, 16, 2, 123-139.)

Shy (G.M.), Drager (G.A.). — A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. (*Arch. of Neurol.*, 1960, 2, 511-527.)

Stauffenberg (von). — Zur Kenntnis des extrapyramidalen motorischen systems und mitteilung eines falles von sognannter atrophie « olivo-ponto-cerebelleuse ». (*Z. Ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1918, 39, 1-55.)

Titeca (J.), Bogaert (L. van). — Heredo-degenerative hemiballismus. A contribution to the question of the primary atrophy of the corpus Luysii. (*Brain*, 1946, 69, IV, 251-263.)

Waggoner (R.W.), Lowenberg (K.), Speicher (K.G.). — Hereditary cerebellar ataxia. Report of a case and genetic study. (*Arch. of Neurol. Psychiat.*, 1938, 39, 3, 570-586.)

Welte (E.). — Die atrophie des system der brückenfusser und der unteren oliven. (*Arch. f. Psychiat. Nervenkr.*, 1939, 109, 5, 649-698.)

Winkler (C.). — A case of olivo-ponto-cerebellar atrophy and our conceptions of neo and paleo-cerebellum. (*Schweiz. Arch. Neurol. u. Psychiat.*, 1923, 13, 51, 684-702.)

WOODWORTH (J.A.), BECKET (R.S.), NETSKI (M.G.). — A composite of hereditary ataxia. A familial disorder with features of olivo-ponto-cerebellar atrophy. Leber's optic atrophy and Friedreich ataxia. (*Arch. Int. Med.*, 1959, 104, 4, 594-606.)

(La bibliographie concernant le syndrome de Shy et Drager est limitée aux cas anatomiques comportant une atteinte du système olivo-ponto-cérébelleux)

* *

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]